

Université de Limoges
Faculté de Pharmacie

Année 2017

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement
le 27 juin 2017
par

Aurore BLIN

né(e) le 5 avril 1990, à Châteauroux

**Prescription médicamenteuse hors AMM pendant la grossesse chez
les femmes incluses dans la cohorte Néhavi**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Jacques BUXERAUD

M^{me} le Professeur Marie-Laure LAROCHE

M^{me} Anne Coubret, Docteur en Pharmacie

M. le Professeur Nicolas PICARD

M. le Professeur Yves Aubard

Président

Juge

Juge

Juge

Juge



**Université de Limoges
Faculté de Pharmacie**

Année 2017

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement
le 27 juin 2017
par

Aurore BLIN

né(e) le 05 avril 1990, à Châteauroux

**Prescription médicamenteuse hors AMM pendant la grossesse chez
les femmes incluses dans la cohorte Néhavi**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Jacques BUXERAUD

M^{me} le Professeur Marie-Laure LAROCHE

M^{me} Anne COUBRET, Docteur en Pharmacie

M. le Professeur Nicolas PICARD

M. le Professeur Yves AUBARD

Président

Juge

Juge

Juge

Juge



Liste des enseignants

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HEMATOLOGIE
-------------------------	-------------

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE

BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
GRIMAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
MUSUAMBA TSHINANU Flora	PHARMACOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

FABRE Gabin	(01.09.2016 au 31.08.2017) CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
LAVERDET Betty	(1.09.2016 au 31.08.2017) PHARMACIE GALENIQUE
PHAM Thanh Nhat	(1.09.2016 au 31.08.2017) CHIMIE ORGANIQUE - BIOCHIMIE

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques

DREYFUSS Gilles

LOUDART Nicole



A mon Papa



Remerciements

A mon jury de thèse

A Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury. Je vous remercie également pour votre accompagnement et la transmission de votre savoir pendant ces années.

A Madame le Professeur Marie-Laure LAROCHE, je vous remercie de m'avoir fait confiance en me proposant ce sujet. Merci pour le temps que vous m'avez accordé dans l'élaboration de cette thèse.

A Madame, Anne COUBRET, Docteur en Pharmacie, je vous remercie de m'avoir donné envie d'écrire ma thèse sur la grossesse. Un grand merci pour votre implication et vos nombreuses relectures.

A Monsieur le Professeur Nicolas PICARD, je vous remercie d'avoir eu la gentillesse d'accepter de faire partie de mon jury.

A Monsieur le Professeur Yves AUBARD, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de m'avoir laissé l'opportunité de travailler sur la cohorte Néhavi.

Aux personnes ayant participé à l'élaboration de l'étude sur la cohorte Néhavi

A Elodie PICOT, Sébastien MOUNIER, Ulrick MAVOUNGOU, Attachés de Recherche Clinique, et Fabrice BEAVOGUI sans qui ce travail n'aurait pas été possible.

A Barbara ROUX et Muriel GRAU pour la gestion des données.

Aux équipes des maternités et étudiants qui ont distribué et rempli les questionnaires.

A ma famille

A mon Papa qui n'est plus là pour voir où je suis arrivée mais qui veille sur moi de là où il est.

A ma Mamoune qui a toujours été là malgré tout. Merci pour tout ce que tu as fait et continues à faire pour Antoine et moi.

A ma marraine qui m'a donné envie de suivre cette voie.

A mon parrain, mon deuxième papa, qui a été là quand j'en avais besoin.

A mon Toinou, un petit frère au top et à ma Chacha et ma Mimille, les meilleures cousines du monde. Je ne pouvais pas rêver mieux.

A ma Mamie, Éric, Isa, Gilles, Pierre, Agathe, Alex, et toute ma famille.

A Arthur et Juno

Merci pour ta patience, Arthur. Ce fut long mais ça y est, les choses avancent ! Une sacrée page se tourne... Vivement la prochaine.

Juno... Qu'aurais-je fait sans ta présence sur mes genoux ou le clavier de l'ordinateur...

A mes amis

Avec plus ou moins de moments partagés, vous avez tous participé à ces dix ans d'étude riches en évènements et émotions.

A ma Ludy, depuis le premier jour, ce fut une évidence. Que de souvenirs : de bons comme de mauvais mais on a toujours été ensemble pour les vivre et ce n'est pas prêt de s'arrêter.

A Margaux, ma partenaire de promo ; à Vincent, dans la continuité d'une jolie amitié ; à Maxime, Anne, Quentoche, Gwen, qu'aurait été cette promo sans vous !

Aux Mahés !! Particulièrement à ma Chloé, Sisi, Tomtom, Tony et Cam !! Vous êtes fous mais qu'est ce que je suis contente de vous compter parmi mes amis.

A Astrid et Cyrielle, malgré la distance et les années, rien ne change.

A KS, Denis et King, des piliers qui m'ont tout appris !

Aux copains de la corpo, de faluche, ou tout bêtement rencontrés par un heureux hasard à la fac ou ailleurs : Milou, Chloé, Quentin, Guigui, Marie, Arnaud, Dartout, Titi, Marc, Alex, Marion, Steph, Anaïs, Fred, Dédé, Lucie, Vincent, Caro, Etienne, Matthieu, Damien, Camille, Simon, Théo, Laure...

A la Fête qui nous a soudés.

Abréviations

AAG : α 1-Glycoprotéine Acide

AINS : AntiInflammatoires Non Stéroïdiens

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARC : Attaché de Recherche Clinique

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

CE : Communauté Européenne

CHMP : Comité des Médicaments à usage Humain (*Committee for Medicinal Products for Human use*)

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CMDh : Groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées humaines (*Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – Human*)

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

cp : comprimé

CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

CRPV Centre Régional de Pharmacovigilance

CSP : Code de la Santé Publique

CSS : Code de la Sécurité Sociale

EMA : Agence Européenne des Médicaments (*European Medicines Agency*)

FASS : Farmaceutiska Specialiteter i Sverige

FDA : Food and Drug Administration

FIV : Fécondation *In Vitro*

HAS : Haute Autorité de Santé

HME : Hôpital de la Mère et de l'Enfant

HTA : HyperTension Artérielle

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

lyoc : lyophilisat

OTC : Over The Counter

PGR : Plan de Gestion des Risques

pH : produit Hydrogène

PMA : Procréation Médicalement Assistée

PRAC : Comité d'évaluation du risque de pharmacovigilance (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*)

PV : Pharmacovigilance

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

SA : Semaine d'Aménorrhée

SIDA : Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis

TEC : Transfert d'Embryons Congelés

UE : Union Européenne

VIH : Virus d'Immunodéficiency Humaine

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

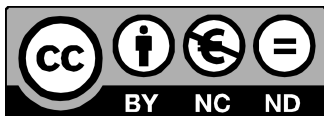


Table des matières

Liste des enseignants.....	4
Remerciements	8
Abréviations.....	10
Droits d’auteurs	12
Table des matières	13
Table des illustrations.....	15
Table des tableaux	16
Introduction.....	17
I. Grossesse et risques médicamenteux	18
I.1. Rappels d’embryologie	18
I.1.1. Périodes pré-implantatoire et implantatoire	18
I.1.2. Période embryonnaire	19
I.1.3. Période fœtale.....	20
I.1.4. Période néo-natale.....	20
I.2. Pharmacocinétique de la femme enceinte.....	21
I.2.1. Absorption	21
I.2.2. Distribution	22
I.2.3. Métabolisme – Elimination	22
I.3. Pharmacocinétique fœtale et passage transplacentaire.....	23
I.3.1. Circulation placentaire.....	24
I.3.2. Transfert placentaire des médicaments	25
I.4. Risques médicamenteux	27
I.4.1. Risque durant la période pré-implantatoire et implantatoire	27
I.4.2. Risque tératogène.....	28
I.4.3. Risque fœtotoxique	28
I.4.4. Risque durant la période néo-natale	29
I.4.5. Cas des effets à distance.....	29
II. Distinction entre AMM et hors AMM.....	30
II.1. L’Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).....	30
II.1.1. Historique	30
II.1.2. La phase de pré AMM et l’AMM.....	32
II.1.3. La phase de post AMM	34
II.2. Le hors AMM	35
II.2.1. Encadrement juridique du hors AMM.....	36
II.2.2. Responsabilités et risques pour les professionnels de santé	37
II.2.3. Cas particulier de l’utilisation des médicaments chez la femme enceinte ...	40
III. Classifications des médicaments utilisés chez la femme enceinte ou susceptible de l’être.....	43
III.1. Classification suédoise, le FASS	43
III.2. Classification australienne	44
III.3. Classification de la FDA.....	45

III.4. Classification de l'ANSM.....	50
IV. Synthèse des études publiées	53
IV.1. L'utilisation de médicaments pendant la grossesse en Oklahoma (Etats-Unis).....	53
IV.2. La consommation des médicaments durant la grossesse à Liverpool (Angleterre).....	54
IV.3. Une étude française sur la consommation des médicaments pendant la grossesse	56
IV.4. Le point de vue de praticiens allemands	57
IV.5. Une étude européenne permettant d'établir le profil de sécurité des médicaments utilisés durant la grossesse	58
V. Objectifs	61
VI. Matériel et méthode	62
VI.1. Type d'étude.....	62
VI.2. Période d'observation.....	63
VI.3. Population	63
VI.4. Critères d'inclusion pour l'étude	63
VI.5. Variables étudiées.....	63
VI.6. Procédure de détermination du caractère hors AMM des médicaments	64
VI.7. Analyse statistique	67
VII. Résultats	68
VII.1. Caractéristiques sociodémographiques des femmes incluses.....	68
VII.2. Antécédents personnels et déroulement de la grossesse.....	68
VII.3. Consommation des médicaments	69
VII.3.1. Etat des lieux des médicaments consommés.....	69
VII.3.2. Le statut dans l'AMM ou en dehors des médicaments consommés.....	76
VII.4. Issue des grossesses	83
VIII. Discussion.....	85
VIII.1. A propos des résultats.....	85
VIII.2. A propos de la méthodologie.....	86
VIII.3. Synthèse et perspectives	88
Conclusion.....	95
Références bibliographiques.....	96
Annexes	108
Annexe 1. Questions sélectionnées pour l'étude, issues du questionnaire standardisé pour la cohorte Néhavi	109
Annexe 2. Tableau distribuant les sous-classes ATC des médicaments consommés	122
Serment de Galien	130

Table des illustrations

Figure 1 : Schéma du blastocyste (3).....	18
Figure 2 : De la fécondation à l'implantation (2).....	19
Figure 3 : Structure du placenta et de la circulation placentaire (6).....	25
Figure 4 : Arbre décisionnel utilisé dans l'étude sur la cohorte Néhavi.....	66
Figure 5 : Graphique représentant la distribution des médicaments selon les classes ATC	70
Figure 6 : Graphique représentant la proportion de médicaments dans l'AMM et en dehors (en %).....	76
Figure 7 : Graphique représentant la proportion de médicaments dans l'AMM (en %).....	78
Figure 8 : Graphique représentant la proportion de médicaments hors AMM sûr (en %)	80
Figure 9 : Graphique représentant la proportion de médicaments hors AMM risqué (en %).....	82
Figure 10 : Graphique représentant la proportion de médicaments hors AMM contre-indiqué.....	83
Figure 11 : Pictogramme apposé sur les spécialités à base de valproate de sodium et dérivés.....	92
Figure 12 : Pictogramme apposé sur les spécialités concernées	93
Figure 13 : Pictogramme apposé sur les spécialités concernées	93

Table des tableaux

Tableau 1 : Modifications physiologiques provoquées par la grossesse et paramètres pharmacocinétiques touchés (4)	23
Tableau 2 : Les cinq niveaux de conduite à tenir au cours de la grossesse d'après l'ANSM (72)	51
Tableau 3 : Les six niveaux de conduite à tenir au cours de la grossesse d'après l'ANSM (12)	52
Tableau 4 : Résultats de l'étude de Liverpool (74).....	55
Tableau 5 : Classification des médicaments de l'EMA pendant la grossesse (81)	65
Tableau 6 : Répartition des médicaments des vingt sous-classes ATC les plus retrouvées	71
Tableau 7 : Score de l'APGAR des nouveau-nés	84
Tableau 8 : Traitements de la mère (de la grossesse à la sortie de la maternité)	115

Introduction

L'administration de médicaments chez la femme enceinte peut être une source d'inquiétude pour la patiente ainsi que pour le corps médical. Des modifications physiologiques opèrent chez celle-ci et il se crée une communication étroite entre la mère et le fœtus. Selon la molécule administrée à la mère, il est souvent inévitable que l'enfant à naître soit également en contact avec. La prise médicamenteuse est alors susceptible d'entraîner des effets délétères sur ce dernier. Le professionnel de santé doit prendre en compte l'unité que forment la mère et le fœtus lors de la prescription et la délivrance de médicaments.

Toute spécialité pharmaceutique, afin d'être commercialisée, doit obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Grâce à celle-ci, les professionnels de santé disposent du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) leur permettant de prescrire ou délivrer ladite spécialité selon les indications, la posologie, la voie d'administration, la durée de traitement décrites. Néanmoins, le RCP peut être imprécis voire dépourvu d'informations, notamment pour les populations particulières, comme les femmes enceintes. Les professionnels de santé sont alors amenés à prescrire ou délivrer des médicaments en dehors des recommandations des RCP. Cette pratique est dite hors AMM. Alors, il est fréquent qu'ils aient recours à la pratique du hors AMM pour ces dernières. Afin de garantir la sécurité de l'entité mère-fœtus, elle est encadrée par une loi.

L'utilisation de médicaments chez la femme enceinte est un sujet discuté et fait l'objet d'études dans le monde. Cependant, ces travaux n'évoquent pas l'aspect réglementaire de la pratique du hors AMM lors de la grossesse. Ainsi, il a été essentiel de faire l'état des lieux des prescriptions durant la grossesse de femmes ayant accouché en Haute-Vienne afin d'avoir de nouvelles données et notamment d'apprécier le devenir des nouveau-nés.

I. Grossesse et risques médicamenteux

I.1. Rappels d'embryologie

La grossesse est un processus physiologique. Elle débute lors de la fécondation et aboutit au moment de l'accouchement, ce qui équivaut à, normalement, quarante et une semaines d'aménorrhée (SA). Tout au long de cette période, l'œuf fécondé va se transformer en embryon puis en fœtus afin d'acquieser son enveloppe finale et le développement et la maturation de ses organes. La gestation est donc rythmée par un calendrier organisé en plusieurs phases : les périodes pré-implantatoire et implantatoire, la période embryonnaire, la période fœtale et enfin, la période néonatale.

I.1.1. Périodes pré-implantatoire et implantatoire

De la fécondation de J0 à J12 se déroulent les périodes pré-implantatoire et implantatoire.

Durant la 1^{ère} semaine de développement, l'ovule fécondé procèdera à la migration tubaire où il aura des divisions cellulaires successives (mitoses). Alors il passe de 2 cellules à 4, puis 8, puis 16, puis 32 en quatre jours. A ce stade, au 4^{ème} jour, l'embryon est appelé « morula ». On parle de segmentation : les cellules deviennent de plus en plus petites, au fil des divisions car elles sont contenues dans la zone pellucide qui est inextensible. Au 5^{ème} jour, cette sphère pleine se différencie et on obtient le blastocyste. Il se forme par compaction des cellules de la morula. Ceci va donner naissance à d'une part, l'embryoblaste ou bouton embryonnaire et d'autre part, le trophoblaste qui entrera dans la constitution des enveloppes et des parties du placenta provenant de l'enfant. A l'intérieur se crée le blastocèle, une cavité remplie de liquide. (Figure 1) (1–3)

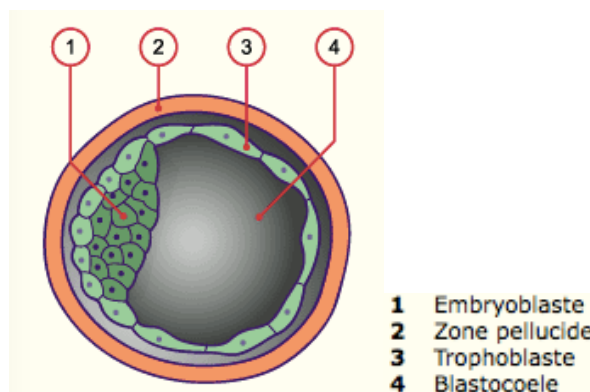


Figure 1 : Schéma du blastocyste (3)

Puis, jusqu'à la fin de cette période embryonnaire, il y aura une différenciation des tissus qui donnera naissance à un certain nombre d'organes spécifiques, à partir des trois feuilletts primitifs. Ainsi, les grandes lignes de la morphologie corporelle sont acquises durant cette période. Ceci se faisant rapidement, grâce à l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux coordonnés dans le temps et l'espace. On parle d'organogenèse ou morphogenèse.

Précisons que l'ectoblaste donne naissance aux tissus et organes suivants : le système nerveux central ; le système nerveux périphérique ; les épithéliums sensoriels de l'oreille, du nez et de l'œil ; la peau et les phanères ; les glandes sudoripares, l'émail des dents... Le mésoblaste, quant à lui, permet la formation des « tissus de soutien » de l'organisme soit les muscles, les os et cartilages, le tissu sous-cutané et la peau ; ainsi que d'autres systèmes : le système cardio-vasculaire et l'appareil urogénital (à l'exception de la vessie, de la rate et des glandes surrénales). Enfin, l'entoblaste se mue en revêtement épithélial de l'appareil respiratoire, de la vessie et du tube digestif. Il est aussi à l'origine de différents parenchymes (thyroïde, foie, pancréas...). (1)

I.1.3. Période fœtale

Elle se déroule de J57 à l'accouchement. La période fœtale est la période de croissance et maturation fonctionnelle de la plupart des organes formés durant la phase précédente. On observe aussi une croissance rapide du fœtus. (1)

I.1.4. Période néo-natale

Cette période débute après l'accouchement. Elle ne fait donc pas partie intégrante de la grossesse mais est importante dans le cadre d'une étude sur les effets des médicaments sur le nouveau-né. En effet, si un médicament a été administré avant l'accouchement à la mère, le nouveau-né devra éliminer seul le produit présent dans son organisme, alors que pendant la grossesse il était éliminé par la mère. Et, comme les fonctions métaboliques excrétrices du nouveau-né ne sont pas matures, la demi-vie de la plupart des médicaments est plus longue chez lui que chez l'adulte. Ceci peut engendrer des effets nocifs chez le nouveau-né, selon les substances.

I.2. Pharmacocinétique de la femme enceinte

Peu d'études sont disponibles sur l'usage des médicaments lors de la grossesse mais il a été démontré que la pharmacocinétique de ces produits est différente chez la femme enceinte.

I.2.1. Absorption

Dans le cas d'une prise par voie orale, l'absorption est influencée par le produit Hydrogène (pH), le temps de vidange gastrique (sous l'effet de l'augmentation de la progestérone) et la motilité gastro-intestinale. L'absorption au niveau de la muqueuse gastrique est favorisée par la motilité gastrique maternelle diminuée mais peu de substances sont absorbées par l'estomac. Ceci entraîne un ralentissement de leur passage jusqu'à l'intestin et donc un retard d'absorption intestinale. On note aussi une augmentation du temps d'exposition au site intestinal par diminution du péristaltisme de celui-ci.

L'absorption des médicaments à travers l'épithélium se fait par diffusion passive et est fonction de la liposolubilité de la molécule. Or, la partie non-ionisée des médicaments est la plus soluble et l'ionisation de ces derniers dépend du pH du milieu et du pKa des médicaments (c'est le pH pour lequel 50% de la molécule est sous forme ionisée). Le pH gastrique est un facteur important influençant l'absorption. Il y a une diminution des sécrétions gastriques maternelles donc le pH du milieu augmente et ceci entraîne une augmentation de l'ionisation et donc une diminution de l'absorption des médicaments. Au total, l'effet de la grossesse sur le processus d'absorption orale est fonction des propriétés physicochimiques dudit médicament. (4)

Notons également l'apparition de nausées et vomissements inhérente à la grossesse, pouvant influencer sur l'absorption des médicaments.

Dans le cadre d'une administration intramusculaire d'une substance, il peut aussi y avoir modification de l'absorption. Durant la grossesse, il y a une augmentation de l'irrigation des tissus car il y a une vasodilatation, une augmentation du débit cardiaque et une diminution de la résistance vasculaire périphérique. Cependant, en fin de grossesse, on note une diminution du retour veineux pouvant diminuer l'irrigation des membres

Aurore BLIN | Thèse d'exercice | Université de Limoges | 2017 21

inférieurs. Ceci peut entraîner un ralentissement de l'absorption de substances injectées au niveau du muscle fessier surtout si le médicament est sous forme de dépôt huileux ou dans un véhicule huileux. Concernant les substances hydrosolubles, il n'y a pas de problème particulier. (4)

Enfin, durant la grossesse, se développe une hyperventilation et des changements hémodynamiques. Les substances administrées par voie pulmonaire comme les broncho-dilatateurs, utilisés dans le traitement de l'asthme, peuvent donc traverser plus rapidement la membrane alvéolaire. (4)

I.2.2. Distribution

Chez la femme enceinte, la distribution des médicaments est différente du fait des modifications hémodynamiques (augmentation du débit cardiaque et diminution de la pression artérielle) ainsi que d'une nouvelle répartition des compartiments liquidiens. Il y a une augmentation du volume de distribution et donc une diminution de la concentration relative en albumine, qui est une protéine de liaison. Ceci augmente la fraction libre des médicaments disponibles pour le transfert placentaire, leur action pharmacologique, leur métabolisme et leur élimination. (4)

I.2.3. Métabolisme – Elimination

Concernant le métabolisme hépatique, l'objectif est de maintenir une concentration plasmatique non toxique durant la grossesse. En effet, l'imprégnation hormonale en œstrogène et progestérone au cours de la grossesse a une action d'inhibition enzymatique. Ceci entraîne une diminution des réactions de biotransformation et donc une augmentation de l'efficacité des médicaments. (4)

Quant à l'élimination rénale, il y a une augmentation de la filtration glomérulaire entraînant une diminution des concentrations plasmatiques minimales efficaces des médicaments. Ainsi, il est nécessaire d'adapter les posologies afin de maintenir la dose minimale efficace. (4)

Au total, nous retrouvons dans le tableau suivant les modifications physiologiques provoquées par la grossesse et les paramètres pharmacocinétiques touchés. (Tableau 1)

Variables physiologiques	Paramètres pharmacocinétiques
Vomissements Mobilité gastrique pH gastrique	Absorption
Fonction pulmonaire Irrigation des organes et tissus Poids et eau corporelle Volume plasmatique Concentration protéique	Volume de distribution Liaison aux protéines plasmatiques
Fonction rénale Fonction hépatique Fonction respiratoire Débit sanguin aux organes d'excrétion	Clairance plasmatique Demi-vie d'élimination

Tableau 1 : Modifications physiologiques provoquées par la grossesse et paramètres pharmacocinétiques touchés (4)

I.3. Pharmacocinétique fœtale et passage transplacentaire

Le placenta est l'organe permettant les échanges entre la mère et l'embryon. Il lie biologiquement et physiquement l'embryon en développement et la paroi utérine maternelle.

Durant la 1^{ère} semaine de développement, l'embryon reçoit ses nutriments et élimine ses déchets par simple diffusion. La croissance rapide de l'embryon nécessite un important développement de la circulation utéro-placentaire afin de répondre à ses besoins nutritifs et d'éliminer ses déchets. La morphogenèse du placenta commence à partir du 9^{ème} jour de grossesse avec la formation de lacunes du trophoblaste. Puis il ne cesse de se modifier et d'augmenter de volume afin d'exercer ses fonctions. A partir de la 10^{ème} semaine de grossesse, le placenta devient hémochorial et le sang maternel pénètre dans la chambre intervillieuse permettant l'afflux d'oxygène et d'autres échanges fœto-maternels. Le trophoblaste couvrant les villosités flottantes assure les fonctions

d'échange entre le fœtus et la mère. A la fin du 4^{ème} mois, la membrane placentaire s'amincit, ce qui permet une augmentation des échanges materno-fœtaux.

Le placenta a quatre fonctions principales. Il a un rôle dans les échanges gazeux et nutritifs entre la mère et le fœtus et il a des rôles métabolique, endocrinien et protecteur. A terme, le placenta a la forme d'un disque de 15 à 25 cm de diamètre et de 3 cm d'épaisseur environ. Il pèse 500 à 600 g. (1,3,5,6)

I.3.1. Circulation placentaire

De part et d'autre du placenta, on retrouve la circulation maternelle et la circulation fœtale. La circulation entre l'embryon et le placenta est établie dès le 23^{ème} jour après la fécondation, lors de l'apparition des battements cardiaques de l'embryon.

On parle de placenta hémochorial car le sang maternel est directement au contact des villosités choriales au niveau de la chambre intervillieuse. En effet, le sang maternel arrive par les artères spiralées dans la chambre intervillieuse et ressort par les veines utéro-placentaires. Cet espace est donc un vaste espace communiquant dont le volume augmente tout au long de la grossesse pour atteindre 150 à 200mL et le sang atteint un débit de 600mL/min. Le sang circule donc autour des villosités placentaires permettant les échanges entre la mère et le fœtus. Le réseau vasculaire fœto-placentaire est un système clos. Si l'intégrité de la couche trophoblastique est respectée, le sang fœtal n'est jamais en contact avec le sang maternel qui circule dans la chambre intervillieuse. (1,6)

Vers le 2^{ème} mois de grossesse, se forme l'anneau ombilical primitif permettant le passage du pédicule embryonnaire (contenant l'allantoïde, les deux artères et la veine ombilicale) ; du canal vitellin (réunissant l'intestin primitif et la vésicule ombilicale) accompagné des vaisseaux vitellins ; et du canal cœlomique. Avec l'agrandissement de la cavité amniotique, le cordon ombilical primitif se forme contenant alors la vésicule ombilicale et son pédicule, les vaisseaux ombilicaux, les reliquats de l'allantoïde et l'anse intestinale primitive. Puis le cordon ombilical subit une réduction au 3^{ème} mois de grossesse entraînant l'oblitération d'un grand nombre d'éléments qu'il contient pour finalement comprendre deux artères qui conduisent le sang de l'embryon vers le placenta et une veine ombilicale qui ramène le sang oxygéné, qui a circulé dans les

villosités choriales, vers le cœur de l'embryon. Ces vaisseaux sont protégés par la « gelée de Wharton » issue du tissu conjonctif du pédicule embryonnaire. (7)

Ainsi, le sang maternel arrive par les branches terminales des artères spiralées utérines qui s'ouvrent dans la chambre intervillieuse. Après avoir irrigué les villosités, il regagne l'organisme maternel par les sinus veineux. Le sang fœtal arrive par les deux artères ombilicales et repart, oxygéné, par la veine ombilicale (*figure 1*). (1,6)

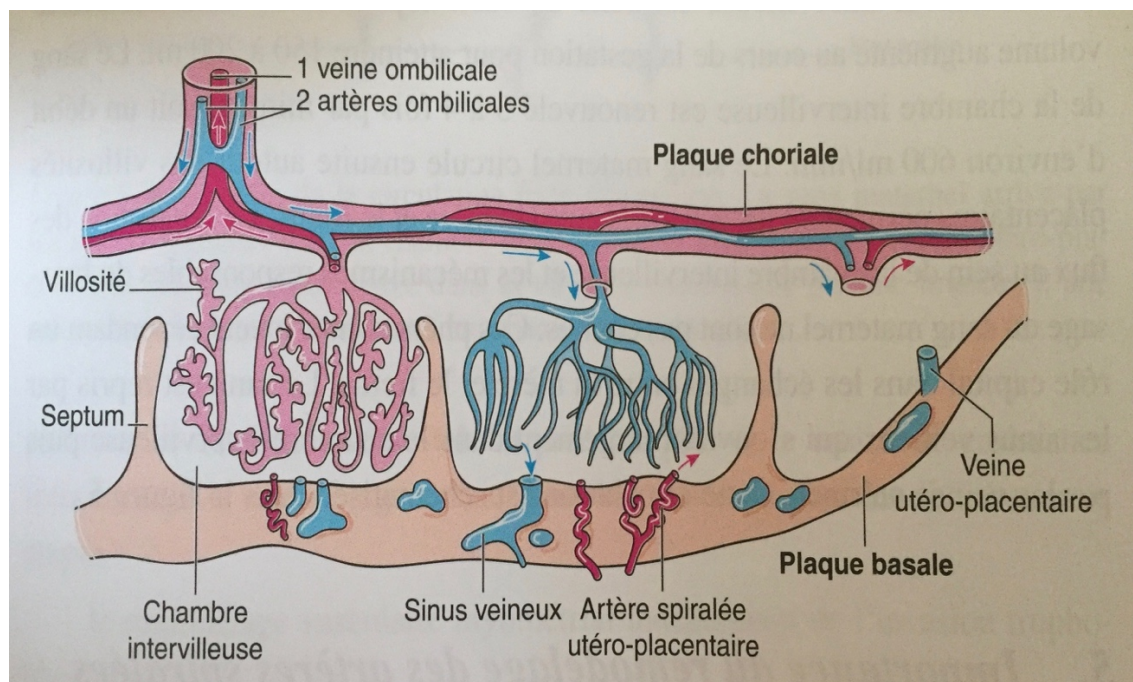


Figure 3 : Structure du placenta et de la circulation placentaire (6)

I.3.2. Transfert placentaire des médicaments

Le passage transplacentaire des médicaments de la mère au fœtus est tributaire de leurs propriétés physicochimiques, de facteurs maternels et fœtaux et de facteurs placentaires. (6)

I.3.2.1 Propriétés physicochimiques des médicaments

Le passage des médicaments utilise les mécanismes classiques des échanges fœto-placentaires : phagocytose, pinocytose, diffusion passive, diffusion facilitée et transport

actif (cf. sous-partie « *facteurs placentaires* »). Cependant, les mécanismes de phagocytose et de pinocytose sont trop lents pour être réellement impliqués dans ces transferts et la diffusion facilitée n'est que très peu utilisée. (6)

Le mécanisme le plus commun pour le passage transplacentaire des produits chimiques de faible masse moléculaire est la diffusion passive. Les pores à la surface du placenta autorisent le passage de substances dont le poids moléculaire est inférieur à 1000 Da. Les molécules de haut poids moléculaire comme l'insuline, l'héparine, l'érythropoïétine ne peuvent pas traverser le placenta. En général, les molécules très liposolubles et de faible poids moléculaire traversent facilement les membranes biologiques, il en est de même des petites molécules non chargées, non ionisées. La plupart des médicaments sont des acides ou bases faibles et les variations de pH du milieu intérieur affectent leur degré d'ionisation. Seules les fractions libres des médicaments traversent le placenta. (6,8)

I.3.2.2 Facteurs maternels et fœtaux

Les concentrations plasmatiques maternelles et fœtales des protéines de liaison, l'albumine et l' α 1-glycoprotéine acide (AAG), évoluent durant la grossesse, ce qui influence le passage des substances exogènes. Concernant l'albumine, on observe que sa concentration maternelle diminue alors que celle du fœtus augmente au cours de la grossesse et de ce fait, la fraction libre de nombreux médicaments augmente. Ceci conduit, comme dit précédemment, à une augmentation de l'excrétion de ces substances mais aussi à l'augmentation de leur transfert et leur influence sur le fœtus. Quant à l'AAG, ses concentrations maternelles sont relativement constantes lors de la grossesse mais son taux fœtal passe de 10% au premier trimestre à 30-40% à terme. Ainsi, la fraction de molécules liées à l'AAG est élevée chez le fœtus. (6)

La distribution des médicaments chez le fœtus dépend aussi de la circulation fœtale. Le sang oxygéné arrive par le placenta et non le poumon. Ainsi, il transporte le médicament de l'organisme de la mère à celui du fœtus puis atteint la veine cave inférieure pour se diriger vers le cœur, les poumons et le cerveau. La barrière hémato-encéphalique étant non fonctionnelle à cette étape, le fœtus en est donc plus sensible aux substances psychoactives. (4)

I.3.2.3 Facteurs placentaires

Durant la grossesse, le placenta se développe et on observe des modifications quant à son épaisseur, sa surface et sa perméabilité. Ces éléments entraînent donc des changements dans le transfert placentaire de molécules. En effet, au cours de la grossesse, la surface d'échanges du placenta augmente, pour atteindre 12 à 14m² à terme et l'épaisseur des membranes diminue. Enfin, la vascularisation se modifie aussi durant la grossesse et il apparaît une augmentation du débit sanguin maternel, qui est d'environ 600mL/min à terme, et qui influence le passage de molécules à travers le placenta. (6)

De plus, de nombreux transporteurs ont été mis en évidence dans le placenta. Certains facilitent le transfert de molécules exogènes vers le fœtus, les transporteurs d'influx, d'autres limitent l'exposition fœtale, les transporteurs d'efflux. (6,8)

Précisons que le liquide amniotique a aussi un rôle important de distribution. Il sert de réservoir pour certaines substances et expose donc le fœtus plus longtemps au dit médicament. Il y a, notamment, un risque d'accumulation pour les substances plus ionisées et les métabolites devenus plus hydrosolubles. (4)

I.4. Risques médicamenteux

Comme vu lors des parties précédentes, le développement embryonnaire est très rapide et chaque phase de la grossesse a son lot de nouveautés, de formations, de maturations, mais aussi ses risques.

Nous savons qu'environ 2 à 3% des enfants naissent porteurs d'une malformation majeure. Dans ce pourcentage, 4 à 5% sont dues à l'utilisation de médicaments et toxiques chimiques. (9) En effet, ces produits ne sont pas sans danger et leur utilisation présente des risques différents selon la période de la grossesse.

I.4.1. Risque durant la période pré-implantatoire et implantatoire

Lors de cette période, les échanges sont pauvres entre la mère et le futur enfant, donc le niveau de risque est estimé faible. Ainsi une loi, dite « loi du tout ou rien » s'applique. (9) En cas d'exposition à un médicament au cours de cette période, soit l'œuf survit sans

conséquences nocives, soit il meurt et s'en suit un avortement spontané. La durée totale d'exposition au médicament doit être calculée en tenant compte de sa demi-vie d'élimination. Il faut 5 demi-vies pour que 97% du médicament soit éliminé de l'organisme maternel. Un médicament pris au cours de cette période voire avant, peut ne pas être totalement éliminé de l'organisme maternel au début de la période suivante, à savoir la période embryonnaire. Or, cette dernière est celle où le risque malformatif est le plus important, l'embryon est alors exposé à un risque tératogène.

I.4.2. Risque tératogène

On parle de risque tératogène lors de la phase embryonnaire. Au cours de cette période, le risque est dit maximal. En effet, dans ce temps imparti, la plupart des organes se développent rapidement, entraînant une grande vulnérabilité de la grossesse et un important risque de survenue de malformations congénitales. Le plus souvent ces malformations atteignent un organe en particulier, selon le médicament administré et la période de développement embryonnaire. Notons qu'il existe différentes atteintes selon qu'elles touchent tel ou tel organe, lors de cette période :

- Atteinte massive incompatible avec la vie
- Atteinte d'un organe compatible avec la vie *in utero* et plus ou moins *ex utero*
- Atteinte passant inaperçue et décelée au cours du développement *ex utero*

I.4.3. Risque fœtotoxique

La prise de médicaments par la mère, pendant la période fœtale, peut entraîner des effets directs sur le fœtus et/ou des effets indirects, par le biais de mécanismes maternels comme des convulsions, des contractions utérines ou une altération des fonctions du placenta (vasoconstriction, diminution de la perfusion placentaire...). La prise médicamenteuse peut engendrer une atteinte de la croissance et de la maturation d'un ou plusieurs organes du fœtus et provoquer des anomalies fonctionnelles temporaires ou définitives ou encore être responsable de cancer à distance. La découverte de ces troubles peut être tardive. Notons que certaines atteintes peuvent être observées à l'échographie (mort fœtale, insuffisance rénale fœtale, retard de croissance intra-utérin...) mais pas toujours (retard mental, cancer, troubles de l'immunité, troubles du comportement...).

I.4.4. Risque durant la période néo-natale

Enfin, lors de la période néo-natale, le risque est lié à la prise d'un traitement maternel jusqu'à l'accouchement ou en fin de grossesse ou lors de l'accouchement. Le nouveau-né doit éliminer seul les substances transmises par la mère avant la naissance. Or, ses fonctions d'élimination, ses capacités métaboliques sont encore immatures. Le temps d'élimination d'un produit peut être deux à quatre fois supérieur à celui de l'adulte. (9) Tous ces facteurs entraînent la persistance de certaines molécules dans l'organisme du nouveau-né, pouvant provoquer des manifestations propres néonatales liées à l'action pharmacologique de ces dites molécules reçues *via* le placenta. Par exemple, lors de la prise de benzodiazépines par la mère avant l'accouchement, le nouveau-né peut présenter une hypotonie axiale, un trouble de la succion, et, exceptionnellement, si la dose maternelle est élevée, une dépression respiratoire et/ou une apnée. (10) Notons que ces réactions peuvent être majorées si la dose maternelle est élevée. On parle alors de signes d'imprégnation du nouveau-né. Par la suite, après élimination du médicament, peut apparaître un syndrome de sevrage.

I.4.5. Cas des effets à distance

Ces effets à distance ne sont pas liés à une période à risque particulière durant la grossesse. Le risque concerne alors toutes les périodes d'exposition au cours de la grossesse. Ce sont des effets délétères diagnostiqués chez l'enfant, à distance de la naissance. On peut citer des troubles cognitifs, des troubles du comportement (par exemple avec l'acide valproïque et ses dérivés), des troubles transgénérationnels (comme avec le DISTILBENE). (11,12)

II. Distinction entre AMM et hors AMM

Toute spécialité pharmaceutique, comme décrit à l'article L5111-2 du Code de la Santé Publique (CSP), doit faire l'objet d'une demande d'AMM pour pouvoir être commercialisée. (13) L'AMM permet de décrire les bonnes pratiques d'utilisation, dans le cadre du RCP de ladite spécialité pharmaceutique et ainsi de rester dans le cadre législatif lors de la prescription et de la délivrance. Ainsi, si une spécialité pharmaceutique est prescrite en dehors d'une indication, d'une posologie, ou chez une population particulière, cela peut conduire à un non-respect strict de l'AMM initiale voire à une prescription hors AMM. Le respect de l'AMM impose des précautions et des responsabilités particulières pour le prescripteur ainsi que pour le pharmacien.

II.1. L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Celle-ci permet de déterminer si le rapport bénéfice/risque du médicament est satisfaisant pour sa mise sur le marché et au moins équivalent aux produits déjà existants. Elle garantit alors sa qualité, sa sécurité et son efficacité pour une indication donnée. La délivrance de cette autorisation est précédée de travaux d'évaluation scientifique (pré AMM) ; l'autorisation accordée est par la suite susceptible d'être modifiée ou retirée si la sécurité des patients l'exige (post AMM). (14)

Ainsi, l'AMM permet de prescrire et de délivrer des médicaments dans des conditions définies et selon les données de leurs RCP (indication, posologie, population concernée...). (15)

II.1.1. Historique

Tout médicament fabriqué industriellement doit faire l'objet, avant sa mise sur le marché, d'une AMM. (16) Cette notion a évolué avec le temps mais est présente, en France, depuis 1941 sous le gouvernement de Vichy, avec la création d'un visa qui représente une approbation préalable à l'entrée sur le marché imposée par l'État qui sera rebaptisé AMM dès 1967. (17) Pour obtenir ce visa, il fallait, lorsqu'un médicament était produit industriellement et avant sa mise sur le marché, déposer un dossier scientifique et technique au Ministère de la Santé qui le validait en apposant ledit visa. Ce dossier décrivait brièvement les caractéristiques techniques et les propriétés pharmacologiques

et cliniques du médicament proposé à la commercialisation. Les propriétés thérapeutiques revendiquées relevaient d'avis de spécialistes hospitalo-universitaires qui déclaraient avoir évalué les mérites du produit et le considéraient comme efficace et utile dans telle ou telle situation ou « indication thérapeutique ». (15)

La notion d'AMM et l'évaluation du médicament ont surtout été développées dans les suites de l'affaire de la thalidomide survenue au début des années 1960. Avec la création de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) en 1965, de nouvelles procédures d'autorisation ont vu le jour (cf. sous partie « *la phase de pré AMM* »). De plus, la première directive européenne de 1965 (65/65/CEE) introduit la notion de spécialité pharmaceutique harmonise les standards et critères d'autorisation et impose qu'une spécialité pharmaceutique soit autorisée avant sa commercialisation dans un pays de l'Union : « Aucune spécialité pharmaceutique ne peut être mise sur le marché d'un État membre sans qu'une autorisation n'ait été préalablement délivrée par l'autorité compétente de cet État membre. ». (15,18)

La délivrance d'AMM est strictement encadrée par la directive européenne 2001/83/CE, puis par la directive 726/2004/CE, qui a été reprise dans le CSP le 29 décembre 2011 à l'article L5121-8 : « Toute spécialité pharmaceutique ou tout autre médicament fabriqué industriellement ou selon une méthode dans laquelle intervient un processus industriel [...] qui ne fait pas l'objet d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Union européenne [...] établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain [...], et instituant une Agence européenne des médicaments doit faire l'objet, avant sa mise sur le marché ou sa distribution à titre gratuit, d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [...] ». (19)(20)(21)

En 1975, la réglementation européenne, via la directive 75/318/CEE impose aux Etats membres la mise en place effective de procédures d'autorisation des spécialités pharmaceutiques. Ces procédures sont organisées autour de trois grands axes : la qualité pharmaceutique du médicament, le profil de sécurité et de toxicologie, l'efficacité thérapeutique. Ces axes sont repris par leurs initiales que nous connaissons bien, encore aujourd'hui : « Q.S.E. » (*Quality, Security, Efficacy*). Précisons que la partie Qualité renseigne tous les aspects liés à la fabrication industrielle du médicament ; la

partie Sécurité compile les études conduites lors du développement préclinique, en d'autres termes les données de comportement *in vivo* dans l'organisme non humain du médicament, et enfin la partie Efficacité correspond à l'ensemble des résultats des études cliniques, menées sur l'Homme sain ou malade, qui permettent de définir les conditions exactes de l'utilisation du médicament et d'établir le rapport bénéfice/risque. (15,22,23)

II.1.2. La phase de pré AMM et l'AMM

Le développement d'un médicament, de la molécule à sa commercialisation, nécessite dix à quinze ans de recherche. Durant ces années, sont effectués travaux, essais cliniques et de développement industriel. Toutes les informations de qualité pharmaceutique, d'efficacité et de sécurité issues de ces derniers constituent le dossier d'AMM.(16)

Lors du développement d'un médicament, il y a tout d'abord la phase de recherche préclinique avec des études *in vivo* dans des systèmes vivants non humains puis une expérimentation animale avant les essais sur l'Homme. Ensuite le Comité de Protection des Personnes (CPP) émet un avis et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé (ANSM) délivre une autorisation pour que le laboratoire puisse commencer des essais cliniques dans le respect des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) et soumis au règlement européen 536/2014 relatif aux essais cliniques de médicament à usage humain. (24) Ces essais sont divisés en trois phases :

- Essais de phase I : ils sont effectués chez le volontaire sain, à de très faibles doses. Ils permettent de s'assurer de la sécurité du médicament c'est à dire que la toxicité chez l'Homme est comparable à celle testée chez l'animal et d'analyser le devenir du médicament dans l'organisme.
- Essais de phase II : ils concernent un petit groupe de malades (une centaine). Ils s'assurent de l'efficacité du produit en déterminant la dose optimale du médicament.
- Essais de phase III : ils sont effectués sur un groupe important de malades (plusieurs milliers). Ils cherchent à déterminer le rapport entre l'efficacité et la tolérance. Il y a une comparaison entre le médicament en développement et un autre médicament ayant déjà fait ses preuves ou un placebo.

Avec ces résultats, un premier profil de sécurité du médicament et un Plan de Gestion des Risques (PGR, développé dans la sous partie « *la phase de post AMM* ») sont établis par le laboratoire.

Des essais cliniques de phase IV sont également menés après la mise sur le marché afin d'améliorer les conditions d'utilisation du médicament. (25–27)

Ce dossier doit être déposé auprès de l'autorité compétente nationale ou européenne. Il existe quatre procédures différentes (28,29):

- La procédure nationale : elle est de moins en moins utilisée et ne concerne que les demandes de mise sur le marché de médicaments dont la commercialisation est limitée au territoire national et qui ne sont pas autorisés dans un autre état membre de l'Union Européenne (UE). En France, elle sera attribuée par l'ANSM.
- La procédure centralisée : obtention d'une seule AMM valable dans tous les états membres de l'UE sous un nom de marque unique, avec un RCP (Annexe I), une Annexe II, un étiquetage (Annexe IIIa) et une notice (Annexe IIIb) uniques. Elle est gérée et coordonnée par le CHMP de l'EMA. Cette procédure concerne les médicaments issus des biotechnologies, de thérapie innovante, contenant une nouvelle substance active indiquée dans le traitement du Syndrome d'Immunodéficience Acquisée (SIDA), du diabète, de maladie neurodégénérative, ..., et les médicaments orphelins.
- La procédure décentralisée : l'industriel dépose son dossier dans un même temps auprès des autorités de tous les Etats membres. L'évaluation est menée par un état choisi comme Etat de référence. Si l'autorisation est accordée, elle l'est dans tous les autres Etats membres.
- La procédure de reconnaissance mutuelle : le dossier d'AMM est déposé auprès de l'autorité nationale compétente de l'un des Etats membres. Si l'autorisation initiale est accordée dans cet Etat membre, elle peut être étendue aux autres Etats membres.

Après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, le titulaire de celle-ci peut choisir de commercialiser ou non tout ou une partie des présentations du médicament. En cas de commercialisation, l'entreprise qui exploite le médicament doit communiquer sans délai les dates de commercialisation des présentations concernées. (16)

II.1.3. La phase de post AMM

D'après l'article L5121-8 du CSP, lorsque l'AMM est octroyée, elle l'est pour une durée de 5 ans. A l'issue de ces 5 ans, elle peut être renouvelée sans limitation de durée ou seulement pour une durée supplémentaire de 5 ans, si l'autorité compétente le décide, aux vues des retours de pharmacovigilance. (20,28)

Le médicament reste sous surveillance et continue donc d'être évalué lorsqu'il est sur le marché. Ainsi, dès que l'AMM est octroyée, elle doit être conçue comme une autorisation de maintien sur le marché dont la remise en question, par le retrait, la suspension ou la modification par l'ANSM, intervient dès que de nouvelles données scientifiques conduisent à modifier l'évaluation de la balance bénéfice/risque du produit de santé considéré. Cette surveillance en continu est possible grâce aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), avec des réévaluations du rapport bénéfice/risque. Ce système est basé sur les déclarations des effets indésirables que doivent faire les professionnels de santé mais aussi les patients, qui sont transmis aux CRPV afin d'avoir une collecte d'informations post-autorisation. Ainsi, au fur et à mesure des années de commercialisation d'un médicament, ils récoltent des données sur les effets secondaires et leur fréquence de survenue permettant de modifier, suspendre voire retirer une AMM. (14–16)

De plus, depuis 2005, un système de PGR a été mis en place et fait partie intégrante de toute nouvelle demande d'AMM. Ils ont pour but de mieux connaître la sécurité d'emploi de certains médicaments, dès leur mise sur le marché, en les étudiant en situation réelle d'utilisation. Il peut aussi être mis en place pour un produit si sa commercialisation est antérieure à cette date et si des changements importants interviennent, notamment une nouvelle indication, une nouvelle voie d'administration, un nouveau dosage, ..., ou si un risque significatif a été identifié après sa mise sur le marché. Le PGR est donc une garantie supplémentaire de suivi des événements de pharmacovigilance et permet alors :

- De mieux caractériser ou prévenir les risques associés à un médicament.
- De compléter les données disponibles au moment de la mise sur le marché.
- De surveiller les conditions réelles d'utilisation.

Tout en permettant d'évaluer le rapport bénéfice/risque du médicament dans ses conditions réelles d'utilisation, le PGR détaille également les actions concrètes mises en

œuvre pour minimiser les risques d'un produit avec par exemple l'établissement de livrets d'information, de carnets de suivi, de programme d'accompagnement... (15,30,31)

Depuis le mois de juillet 2012, une nouvelle législation européenne est entrée en vigueur. La création d'un comité chargé de l'évaluation des risques pour les médicaments, le comité d'évaluation du risque de pharmacovigilance (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee-PRAC*) permet d'évaluer tous les aspects de la sécurité et la gestion des risques des médicaments à usage humain dans l'UE. Il traite de l'évaluation des rapports bénéfice/risque des médicaments, des PGR, des études post-commercialisation, des modifications ou des renouvellements d'AMM, de la gestion de listes de médicaments sous surveillance, des inspections de pharmacovigilance... Le PRAC travaille avec les systèmes de pharmacovigilance des états membres européens qui établissent des rapports d'évaluation. Ceux-ci sont utilisés pour créer des recommandations qui seront soumises à l'avis du comité des médicaments à usage humain (*Committee for Medicinal Products for Human use-CHMP*) ou du groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées humaines (*Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – Human-CMDh*). Enfin la décision finale est prise par la Commission Européenne (CE) et s'applique à tous les Etats membres et au titulaire de l'AMM concerné. (32)

II.2. Le hors AMM

Comme vu ci-dessus, une AMM étant accordée pour une (ou plusieurs) indication thérapeutique donnée, avec une posologie, une fréquence d'utilisation et une catégorie de patients précise, il s'ensuit qu'une prescription qui ne respecte pas l'un (ou plusieurs) de ces critères devient « hors AMM ». L'utilisation hors AMM d'un médicament consiste donc en l'utilisation d'un médicament en dehors des indications validées et énoncées dans le RCP. (14,33,34)

La prescription de médicaments hors AMM est une pratique pouvant se révéler nécessaire dans certaines situations, en l'absence de données lors de la commercialisation. Ces mêmes données ne seront que peu de fois modifiées par une AMM ultérieure. C'est pourquoi un médecin peut être amené à prescrire un médicament

hors AMM en se basant sur des données littéraires témoignant de l'utilisation importante et ancienne de la molécule visée, résultant d'un décalage entre l'évolution des connaissances et l'évolution de l'AMM. De ce fait, il est important d'organiser tout au long de la « vie » du médicament une détection et un suivi de son usage hors AMM. (14,34)

De plus, pour des raisons éthiques et juridiques, les études nécessaires à l'enregistrement d'un médicament et à sa commercialisation concernent, la plupart du temps, des populations générales sélectionnées par des critères d'inclusion stricts, excluant donc des populations particulières mais non négligeables comme les populations gériatrique, pédiatrique ou encore les femmes enceintes. (34)

II.2.1. Encadrement juridique du hors AMM

La pratique du hors AMM n'est pas illégale mais nécessite une justification de la part du médecin, quant à son choix et à l'évaluation du rapport bénéfice/risque. L'article L1110-5 du CSP le développe : « Toute personne a, compte tenu de son état de santé et de l'urgence des interventions que celui-ci requiert, le droit de recevoir les soins les plus appropriés et de bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire au regard des connaissances médicales avérées. Les actes de prévention, d'investigation ou de soins ne doivent pas, en l'état des connaissances médicales, lui faire courir de risques disproportionnés par rapport au bénéfice escompté. [...] ». De ce fait, le prescripteur peut, pour justifier cette pratique, s'appuyer sur les données issues des sociétés savantes, de conférences de consensus, de publications disponibles à ce jour. (35)

Face à la prescription possible mais risquée de médicaments hors AMM, un encadrement était nécessaire car nous ne connaissons pas toujours avec précision le rapport bénéfice/risque pour le patient, le médecin engage sa responsabilité, le laboratoire pharmaceutique n'a pas toujours connaissance de l'existence de l'utilisation hors AMM de ses produits, et enfin, la Sécurité Sociale se voit rembourser des médicaments alors qu'ils sont prescrits hors AMM. De ce fait, le gouvernement a voté le 29 décembre 2011, une loi relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. Les conditions de cette pratique sont énoncées

dans l'article L5121-12-1 du CSP. D'après celui-ci, une prescription hors AMM (en dehors d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)) pourra être effectuée en l'absence d'alternative médicamenteuse disposant d'une AMM ou d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). De plus, le prescripteur devra apporter une évaluation du caractère indispensable de cette utilisation, au regard des données acquises de la science, pour améliorer ou stabiliser l'état du patient. Il devra porter la mention au dossier médical du patient. Enfin, il devra informer le patient que la prescription de la spécialité pharmaceutique n'est pas conforme à son autorisation de mise sur le marché, de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament. Enfin, il devra porter sur l'ordonnance la mention : « Prescription hors autorisation de mise sur le marché ». Nous retrouvons cette notion dans le Code de la Sécurité Sociale (CSS), à l'article L162-4 qui précise que : « [...] Lorsqu'ils prescrivent une spécialité pharmaceutique en dehors des indications thérapeutiques ouvrant droit au remboursement ou à la prise en charge par l'assurance maladie, [...] l'inscription de la mention : " Prescription hors autorisation de mise sur le marché " prévue à l'article L5121-12-1 du code de la santé publique dispense de signaler leur caractère non remboursable. ». (34,36–38)

II.2.2. Responsabilités et risques pour les professionnels de santé

II.2.2.1 Concernant le prescripteur

L'utilisation d'un médicament hors AMM est reconnue, si elle est faite dans les conditions de l'article L5121-12-1 du CSP citées précédemment. Elle est de plus en plus encadrée mais la responsabilité du prescripteur peut être engagée, le cas échéant. En effet, d'un aspect légal, le médecin a une liberté de prescription comme le décrit l'article R4127-8 du CSP : « Dans les limites fixées par la loi, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance. Il doit, sans négliger son devoir d'assistance morale, limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins. Il doit tenir compte des avantages, des inconvénients et des conséquences des différentes investigations et thérapeutiques possibles. ». Il peut donc exercer cette liberté sans pour autant faire courir de risque injustifié au patient, comme précisé dans l'article R4127-40 du CSP.

Ainsi le médecin est libre mais se doit de prendre en considération toutes les données qui s'offrent à lui notamment concernant le principe de précaution vis-à-vis de son patient. (37,39,40)

Ainsi, sur le plan pénal, si les conditions énoncées à l'article L5121-12-1 du CSP ne sont pas respectées, sa responsabilité peut être engagée dans la mise en danger d'autrui pouvant être puni d'un an d'emprisonnement et 15 000€ d'amende d'après l'article 223-1 du code pénal. Sa responsabilité peut aussi être engagée dans l'atteinte involontaire à l'intégrité physique pouvant entraîner une peine de deux ans d'emprisonnement et 30 000€ d'amende d'après l'article 222-19 du code pénal ; voire de l'homicide involontaire pouvant être puni de trois ans d'emprisonnement et 45 000€ d'amende d'après l'article 221-6 du code pénal. Les deux articles dernièrement cités précisent qu'en cas de « violation manifestement délibérée d'une obligation particulière de prudence ou de sécurité imposée par la loi ou le règlement », le prescripteur risque une augmentation de la peine d'emprisonnement et de l'amende. (37,41-45)

La responsabilité civile du prescripteur peut aussi être engagée si une faute est commise. Alors il encourt de devoir des dommages et intérêts au patient ou à sa famille. Dans le cadre de la prescription hors AMM, cette faute peut être due au fait que le prescripteur s'est écarté des données scientifiques sur lesquelles il s'appuyait ou alors, au manquement à son obligation d'information du patient. En effet, on peut parler de risque déontologique si le prescripteur néglige son devoir d'information éclairée et précise, comme évoqué plus haut. Nous retrouvons cette notion dans le CSP aux articles R4127-34, R4127-36, L1111-2, L1111-3 et L1111-4. Il est d'ailleurs précisé dans l'article L1111-2 : « en cas de litige, il appartient au professionnel ou à l'établissement de santé d'apporter la preuve que l'information a été délivrée à l'intéressé [...] ». (44-50)

Enfin, des sanctions disciplinaires peuvent être encourues, engendrant des peines allant du blâme à la radiation du tableau de l'Ordre décrites dans l'article L4124-6 du CSP. (51)

Notons, cependant, que ne pas prescrire hors AMM peut présenter un risque pénal pour le médecin si l'état des connaissances scientifiques impose sa prescription comme il est notifié dans l'article L1110-5 du CSP, cité précédemment. (35,45)

II.2.2.2 Concernant le pharmacien

Le pharmacien, lorsqu'il pratique l'acte de dispensation a des devoirs et responsabilités quant à la qualité et la sécurité de cet acte, comme le stipule l'article R4235-48 du CSP ainsi que l'arrêté du 28 novembre 2016 relatif aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments. (52,53)

Lors de l'acte de dispensation du médicament, le pharmacien doit assurer l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance si elle existe ; la préparation éventuelle des doses à administrer ; la mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament et la délivrance. (53)

Concernant l'analyse pharmaceutique, le pharmacien doit tout d'abord vérifier la validité de l'ordonnance comme indiqué à l'article R5132-3 du CSP. Il s'assure également de la conformité des posologies, des doses, des durées de traitement, du mode et des rythmes d'administration, de l'absence de contre-indications, d'interactions et de redondances médicamenteuses. Pour se faire, le pharmacien a besoin d'informations concernant le patient, recueillies auprès de ce dernier ou du prescripteur et/ou dans l'historique du logiciel d'aide à la dispensation et/ou dans le Dossier Médical Personnel (DMP) du patient ainsi que dans le Dossier Pharmaceutique (DP) lorsqu'il existe. (53,54)

Le pharmacien, dans son rôle de conseil auprès du patient, s'assure du bon usage et de la bonne observance du traitement, qu'il soit sur prescription ou non. Ce devoir de conseil est d'ailleurs renforcé lors de la dispensation d'un médicament ne requérant pas de prescription médicale, comme indiqué à l'article R4235-48 du CSP. (52)

En procédant aux vérifications réglementaires de la prescription, et en sa qualité d'acteur de la pharmacovigilance, le pharmacien ne doit pas agir en exécutant « aveugle ». Il peut, « s'il le juge nécessaire, évaluer le choix d'une molécule (en fonction des recommandations pour la pratique clinique, du profil du patient, des effets indésirables liés à chaque molécule notamment) et propose, le cas échéant, un traitement mieux adapté au prescripteur qui peut établir une nouvelle ordonnance ou donner son accord au pharmacien pour qu'il délivre un autre médicament. » (Article R4235-48 du CSP). Par ailleurs, « lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger, le pharmacien doit refuser de dispenser un médicament. Si ce médicament est prescrit sur une ordonnance, le pharmacien doit informer immédiatement le prescripteur de son refus et le mentionner sur l'ordonnance. ». Ce principe déontologique est énoncé dans l'article R4235-61 du

CSP. Si le pharmacien procède à l'application de ces articles, il est conseillé de garder une trace écrite de ces décisions. (52,53,55,56)

Ces réglementations s'appliquent face à toutes prescriptions et notamment celles concernant les populations particulières, comme la femme enceinte, où la vigilance du pharmacien doit être renforcée ainsi que lors de la détection d'une prescription hors AMM. (56) Dans ce dernier cas de figure, le pharmacien doit s'assurer que le prescripteur a informé le patient et que la mention « prescription hors AMM » figure sur l'ordonnance.

La responsabilité du pharmacien peut alors être engagée à la suite d'une faute lors de la dispensation accompagnée d'un préjudice et d'un lien de causalité prouvé. La faute peut être due à une erreur ou un manquement lors du contrôle ou l'exécution de l'ordonnance ou dans l'octroi des conseils. Cependant, en étant vigilant et en utilisant la traçabilité de ses actes et décisions, le pharmacien peut être exonéré de responsabilité ou il peut y avoir un partage de responsabilité avec le prescripteur. (57,58)

II.2.3. Cas particulier de l'utilisation des médicaments chez la femme enceinte

Tout médicament pris pendant la grossesse est potentiellement dangereux. Dans les dossiers d'AMM sont présentes les données cliniques obtenues avant l'obtention d'AMM qui sont issues d'expérimentations conduites chez l'animal et d'essais cliniques menés chez l'Homme, selon des normes fixées internationalement et harmonisées au niveau communautaire. (29)

Ces données concernent majoritairement les populations générales et mettent à l'écart, le plus souvent les populations particulières. Les femmes enceintes en font partie. En effet, d'un point de vue éthique et juridique ces populations particulières sont considérées comme vulnérables et une attention particulière doit être portée à l'ensemble de ces populations en termes de protection et de bien-être. Certains essais cliniques, notamment concernant le traitement du Virus d'Immunodéficience Humaine (VIH), sont cependant indiqués pendant la grossesse et des femmes enceintes peuvent donc y participer. Cependant une attention particulière doit être portée à ces études avant que des femmes enceintes soient incluses dans ces essais, et le suivi de

grossesse, du fœtus et de l'enfant est extrêmement important. Les recherches sur la femme enceinte et le fœtus sont ainsi encadrées par l'article L1121-4 du CSP : « Les recherches sans bénéfice individuel direct sur les femmes enceintes, les parturientes et les mères qui allaitent ne sont admises que si elles ne présentent aucun risque sérieux prévisible pour leur santé ou celle de leur enfant, si elles sont utiles à la connaissance des phénomènes de la grossesse, de l'accouchement ou de l'allaitement et si elles ne peuvent être réalisées autrement. ». (59–63)

Ainsi, les données cliniques d'évaluation du risque durant la grossesse obtenues avant l'obtention de l'AMM d'un médicament sont souvent insuffisantes même si une évaluation spécifique du risque au cours de la grossesse est conduite dans le cadre de l'AMM. Nous retrouvons, lorsqu'elles sont disponibles, ces informations dans la rubrique 4.6 « grossesse et allaitement » du RCP où il est détaillé les données de sécurité disponibles et la conduite à tenir pendant la grossesse et l'allaitement. (64)

De ce fait, même s'il est préférable de limiter la prise médicamenteuse chez la femme enceinte, celle-ci est parfois nécessaire. Afin d'éviter tout risque inconsidéré à sa patiente et au fœtus, le prescripteur peut s'appuyer sur les RCP mais aussi sur les données scientifiques à sa disposition. L'exploitation des données enregistrées dans le cadre de la surveillance continue des médicaments avec les déclarations de pharmacovigilance du médicament enrichit ces données. Des bases de données répertorient ces informations et conseillent alors l'utilisation de telle ou telle molécule. Par exemple, il existe en France un site de référence, le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT, <https://lecrat.fr>) qui énonce, entre autres, les spécialités (par nom ou par pathologie) que l'on peut conseiller ou prescrire lors de la grossesse aux vues des données scientifiques disponibles. Il est également possible de contacter les CRPV afin d'obtenir des données complémentaires sur l'utilisation des médicaments lors de la grossesse ou de consulter des guides comme *Drugs in Pregnancy and Lactation* de Briggs *et al.*. Enfin, dans le cas précis de la grossesse, des classifications de médicaments ont été créées afin de répertorient les risques pour l'enfant à naître selon les molécules et permet d'orienter le prescripteur, en complément des informations parfois peu précises données par les RCP (voir la partie suivante : « *classification des médicaments utilisés chez la femme enceinte ou susceptible de l'être* »).

L'utilisation de ces données scientifiques permet une nouvelle fois au prescripteur de légitimer une prescription hors AMM s'il remplit les autres conditions décrites par l'article L5121-12-1 du CSP. (37)

III. Classifications des médicaments utilisés chez la femme enceinte ou susceptible de l'être

Selon les institutions et les ouvrages, différentes classifications sont utilisées pour répertorier les médicaments à utiliser ou non chez la femme enceinte ou susceptible de l'être. Ces classifications permettent de déterminer le niveau de risque embryo-fœtal inhérent à l'utilisation d'un médicament. On a alors une standardisation de la présentation des données de tératogénicité des médicaments.

A la suite de la commercialisation de la thalidomide et de ses conséquences dans les années 1960, et, dix ans plus tard, des effets indésirables décrits chez les enfants de femmes ayant consommé du DISTILBENE durant leur grossesse, des classifications ont été créées afin de limiter et prévenir le risque tératogène des médicaments. Ainsi, un modèle suédois a été conçu en 1978, le *Farmaceutiska Specialiteter i Sverige* (FASS). L'année suivante, un modèle américain de la *Federal Drug Administration* (FDA), l'agence américaine de réglementation et de commercialisation des médicaments, a vu le jour. Notons que la FDA a changé les termes et le format de sa classification en juin 2015. L'Australie a également mis en place sa propre classification. Les différents modèles seront développés ci-dessous. Enfin l'ANSM a aussi mis en place des niveaux de conduite à tenir lors de la grossesse, selon les traitements envisagés. (65)

Ces catégorisations vont être utiles lors d'études épidémiologiques et seront des outils auxquels se référeront les prescripteurs pour établir les prescriptions aux femmes enceintes.

III.1. Classification suédoise, le FASS

Le FASS date de 1978 et est alors la première classification créée. Elle repose sur les données de l'expérience humaine et l'expérimentation animale. Elle est divisée, comme-suit, en six catégories (A, B1, B2, B3, C et D) : (66)

Catégorie A : elle regroupe les médicaments utilisés chez un nombre important de femmes enceintes sans preuve d'augmentation de la fréquence de malformations ou autres effets nuisibles sur le fœtus.

Catégorie B1 : elle concerne les médicaments pour lesquels les études sur l'animal sont rassurantes et les données en clinique humaine limitées mais ne montrant pas d'augmentation du taux de malformations.

Catégorie B2 : elle implique les médicaments avec une expérience limitée en clinique humaine mais qui n'ont pas entraîné une augmentation du taux de malformations. Les études animales sont insuffisantes.

Catégorie B3 : elle regroupe les médicaments pour lesquels il n'y a qu'une expérience limitée chez la femme enceinte mais durant laquelle il n'y a pas eu d'augmentation du taux de malformations. Les études animales, elles, ont mis en évidence une augmentation de la fréquence de survenue des dommages fœtaux.

Catégorie C : dans ce groupe sont présents des médicaments susceptibles de provoquer des effets pharmacologiques défavorables chez le fœtus humain ou le nouveau-né.

Catégorie D : les médicaments de cette catégorie sont à responsables de malformations et/ou de dommages irréversibles sur le fœtus humain.

III.2. Classification australienne

Cette classification non hiérarchique permet de catégoriser les spécialités selon les effets nocifs connus des médicaments sur les bébés en développement. Elle prend donc en compte les possibles malformations congénitales, les effets pharmacologiques indésirables durant la période néonatale (réversibles ou non) et les effets à distance. Elle est divisée en sept classes (A, B1, B2, B3, C, D et X) (67):

Classe A : les médicaments de cette catégorie ont été consommés par un grand nombre de femmes enceintes ou en âge de procréer sans augmentation probante de la fréquence des malformations ou d'autres effets nocifs sur le fœtus.

Classe B1 : ces médicaments ont été pris par un nombre limité de femmes enceintes ou en âge de procréer, sans augmentation de la fréquence des malformations ou d'autres

effets nocifs sur le fœtus. De plus, les études chez les animaux n'ont pas montré de signes d'apparition d'une augmentation du nombre de dommages fœtaux.

Classe B2 : ces médicaments ont été pris par un nombre limité de femmes enceintes ou en âge de procréer, sans augmentation de la fréquence des malformations ou d'autres effets nocifs sur le fœtus. Les études chez les animaux sont insuffisantes ou peuvent être insuffisantes mais les données ne montrent aucune preuve d'une augmentation de l'apparition de dommages fœtaux.

Classe B3 : ces médicaments ont été pris par un nombre limité de femmes enceintes ou en âge de procréer, sans augmentation de la fréquence des malformations ou d'autres effets nocifs sur le fœtus. Cependant, les études chez les animaux ont montré une augmentation de l'apparition de lésions fœtales dont la signification est jugée incertaine chez l'Homme.

Classe C : les médicaments de cette classe ont causé ou peuvent être soupçonnés de provoquer des effets néfastes réversibles sur le fœtus ou le nouveau-né sans causer de malformations.

Classe D : les médicaments de cette catégorie sont soupçonnés d'avoir causé ou pourraient provoquer une augmentation de l'incidence de malformations fœtales ou des dommages irréversibles.

Classe X : ces médicaments présentent un risque élevé de causer des dommages permanents sur le fœtus. Ils ne doivent pas être utilisés durant la grossesse ou s'il existe une possibilité de grossesse.

III.3. Classification de la FDA

En 1979, le FDA aussi, décide de classer les médicaments en se basant, comme en Suède, sur l'expérience humaine et l'expérimentation animale. Cette classification est divisée en cinq catégories définies par une lettre (A, B, C, D ou X) et une courte description standardisée.

En voici le contenu (68):

Catégorie A : elle concerne les médicaments pour lesquels les études en clinique humaine ne montrent pas d'augmentation du risque malformatif chez le fœtus lors d'exposition au 1^{er} trimestre de la grossesse. Aucun risque n'a été mis en évidence lors d'exposition durant les deux premiers trimestres.

Catégorie B : elle implique les médicaments pour lesquels, soit les études chez l'animal ne montrent pas de risque fœtal mais les études en clinique humaine font défaut, soit les études chez l'animal ont montré un effet délétère sur le fœtus mais l'effet n'a pas été confirmé à la suite d'études réalisées chez la femme enceinte au cours du 1^{er} trimestre. Aucun risque n'a été mis en évidence lors d'exposition au cours des deux derniers trimestres.

Catégorie C : pour ces médicaments, soit les études cliniques humaines ne sont pas disponibles et les études chez l'animal ont montré des effets toxiques du médicament sur le fœtus, soit les données animales et humaines font défaut. Ces médicaments seront prescrits seulement si le bénéfice pour la mère justifie le risque pour le fœtus.

Catégorie D : ce sont les médicaments pour lesquels les études en clinique humaine ont montré des effets toxiques sur le fœtus mais le bénéfice pour la mère peut nécessiter une administration de ce type de médicament en dépit du risque.

Catégorie X : ici, les études en clinique humaine ont montré des effets toxiques du médicament sur le fœtus et le risque chez la femme enceinte prédomine toujours sur le bénéfice. Ces médicaments sont contre-indiqués chez la femme enceinte ou susceptible de l'être.

Depuis la parution de cette classification, des experts l'ont trouvée insuffisante et ont désiré des changements. Tout d'abord, ils considéraient qu'il existait une prépondérance des données animales aux dépens des données cliniques chez l'humain. Ils regrettaient aussi l'impression d'une gradation du risque malformatif croissant de la catégorie A à X. De plus cette classification n'apporte aucune information sur la nature, l'incidence et la gravité de l'effet tératogène ou fœtotoxique. (65) (69)

Ainsi, le 22 janvier 2015, la FDA publie un communiqué dans lequel elle annonce la fin de la classification A, B, C, D et X pour la remplacer par une autre, avec des énoncés descriptifs succincts. Cette nouvelle catégorisation supprime donc l'effet de gradation tout en se basant toujours sur les données animales et humaines disponibles. Le changement de classification est effectif depuis le 30 juin 2015. (69) (70)

Elle contient, alors, les catégories suivantes (71):

Compatible « *compatible* » : les études cliniques humaines, pour un médicament donné ou ceux de la même classe ou ayant le même mode d'action ont montré un risque faible voire inexistant de malformation fœtale. Les données animales ne sont pas pertinentes.

Données humaines limitées ou indisponibles - probablement compatible « *no (limited) human data - probably compatible* » : qu'il y ait ou non des études cliniques humaines sur ce médicament, du fait de ses caractéristiques, le médicament ne représente pas un risque significatif pour l'embryon ou le fœtus. On le déduit par la présence d'études sur des médicaments de même classe ou avec un mécanisme d'action similaire qui n'ont pas démontré de risque malformatif pour l'embryon ou le fœtus. Les données animales ne sont pas pertinentes.

Compatible avec un bénéfice maternel supérieur au risque fœtal « *compatible - maternal benefit >> embryo-fetal risk* » : que l'on ait ou non des données de clinique humaine, le bénéfice potentiel de la prise du médicament pour la mère prédomine sur le risque, connu ou non, pour l'embryon ou le fœtus. Les données animales ne sont pas pertinentes.

Données humaines suggérant un risque faible « *human data suggest low risk* » : les données de la clinique humaine sont limitées, que ce soit pour le médicament lui-même ou des médicaments de la même classe ou ayant le même mécanisme d'action durant le 1^{er} trimestre. Elles ne démontrent pas un risque important de toxicité pour le développement à tout moment de la grossesse (trouble de la croissance, malformations, déficits fonctionnels ou comportementaux, mort fœtale). Les données humaines, même limitées l'emportent sur les expériences animales.

Données humaines limitées ou indisponibles - données animales démontrant un risque faible « *no (limited) human data - animal data suggest low risk* » : pour ces médicaments, soit ils n'ont pas été utilisés lors de grossesses soit ils n'ont pas engendré de toxicité pour le développement embryon-fœtal (trouble de la croissance, malformations, déficits fonctionnels ou comportementaux, mort fœtale). Ces médicaments n'entraînent pas de malformations (à des doses non maternotoxiques) chez toutes les espèces animales étudiées avec des doses ≤ 10 fois la dose humaine basée sur la surface corporelle ou l'aire sous la courbe.

Données humaines limitées ou indisponibles - données animales démontrant un risque modéré « *no (limited) human data - animal data suggest moderate risk* » : pour ces médicaments, soit ils n'ont pas été utilisés lors de grossesses soit ils n'ont pas engendrés de toxicité pour le développement embryon-fœtal (trouble de la croissance, malformations, déficits fonctionnels ou comportementaux, mort fœtale). Cependant l'utilisation de ces médicaments a entraîné des malformations (à des doses non maternotoxiques) chez une des espèces animales étudiées avec des doses ≤ 10 fois la dose humaine basée sur la surface corporelle ou l'aire sous la courbe.

Données humaines limitées ou indisponibles - données animales suggérant un risque « *no (limited) human data - animal data suggest risk* » : pour ces médicaments, soit ils n'ont pas été utilisés lors de grossesses soit ils n'ont pas engendrés de toxicité pour le développement embryon-fœtal (trouble de la croissance, malformations, déficits fonctionnels ou comportementaux, mort fœtale). Cependant l'utilisation de ces médicaments a entraîné des malformations (à des doses non maternotoxiques) parmi deux des espèces animales étudiées avec des doses ≤ 10 fois la dose humaine basée sur la surface corporelle ou l'aire sous la courbe.

Données humaines limitées ou indisponibles - données animales démontrant un risque important « *no (limited) human data - animal data suggest high risk* » : pour ces médicaments, soit ils n'ont pas été utilisés lors de grossesses soit ils n'ont pas engendrés de toxicité pour le développement embryon-fœtal (trouble de la croissance, malformations, déficits fonctionnels ou comportementaux, mort fœtale). Cependant l'utilisation de ces médicaments a entraîné des malformations (à des doses non maternotoxiques) parmi trois ou plus des espèces animales étudiées avec des doses ≤ 10 fois la dose humaine basée sur la surface corporelle ou l'aire sous la courbe.

Contre-indiqué – 1^{er} trimestre « *contraindicated – 1st trimester* » : les médicaments ou ceux de la même classe ou ayant un mécanisme d'action similaire utilisés lors du 1^{er} trimestre de grossesse ont été associés à un risque toxique pour l'embryon (trouble de la croissance, malformations, déficits fonctionnels ou comportementaux, mort fœtale). Ces médicaments sont donc contre-indiqués lors du premier trimestre.

Contre-indiqué – 2^{ème} et 3^{ème} trimestres « *contraindicated – 2nd and 3rd trimesters* » : les médicaments ou ceux de la même classe ou ayant un mécanisme d'action similaire utilisés lors des second et troisième trimestres de grossesse ont été associés à un risque toxique pour le fœtus (trouble de la croissance, malformations, déficits fonctionnels ou comportementaux, mort fœtale). Ces médicaments sont donc contre-indiqués lors des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres.

Contre-indiqué « *contraindicated* » : les médicaments ou ceux de la même classe ou ayant un mécanisme d'action similaire utilisés quelque soit le terme de la grossesse, ont été associés à un risque toxique pour l'embryon ou le fœtus (trouble de la croissance, malformations, déficits fonctionnels ou comportementaux, mort fœtale). Si des données de l'expérience animale sont disponibles, elles confirment ce risque. Ces médicaments sont alors contre-indiqués durant toute la grossesse.

Données humaines limitées ou indisponibles - absence de données animales « *no (limited) human data - no relevant animal data* » : Il n'existe pas de données humaines sur la prise de médicaments de cette catégorie et les données sur les études animales sont limitées et concernent ou non les prises lors du 1^{er} trimestre. Le risque de la prise de ces médicaments pendant la grossesse ne peut être évalué.

Données humaines suggérant un risque pendant le 1^{er} trimestre « *human data suggest risk in 1st semester* » : les médicaments de cette classe montrent un risque toxique pour l'embryon ou le fœtus (trouble de la croissance, malformations, déficits fonctionnels ou comportementaux, mort fœtale) durant le 1^{er} trimestre mais pas lors des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres. Les données humaines prédominent sur les données animales.

Données humaines démontrant un risque lors des 1^{er} et 3^{ème} trimestres « *human data suggest risk in 1st and 3rd trimesters* » : les médicaments de cette classe montrent un

risque toxique pour l'embryon ou le fœtus (trouble de la croissance, malformations, déficits fonctionnels ou comportementaux, mort fœtale) durant les 1^{er} et 3^{ème} trimestres mais pas lors du 2nd trimestre. Les données humaines prédominent sur les données animales.

Données humaines suggérant un risque pendant les 2^{ème} et 3^{ème} trimestres « *human data suggest risk in 2nd and 3rd trimesters* » : les médicaments de cette classe montrent un risque toxique pour le fœtus (trouble de la croissance, malformations, déficits fonctionnels ou comportementaux, mort fœtale) durant les 2^{ème} et 3^{ème} trimestres mais pas lors du 1^{er} trimestre. Les données humaines prédominent sur les données animales.

Données humaines suggérant un risque au cours du 3^{ème} trimestre « *human data suggest risk in 3rd trimester* » : les médicaments de cette classe montrent un risque toxique pour le fœtus (trouble de la croissance, malformations, déficits fonctionnels ou comportementaux, mort fœtale) durant le 3^{ème} trimestre ou au moment de l'accouchement mais pas lors des 1^{er} et 2nd trimestres. Les données humaines l'emportent sur les données animales.

Données humaines et animales démontrant un risque « *human (and animal) data suggest risk* » : les données humaines concernant un médicament de cette classe ou ayant le même mécanisme d'action d'un médicament de cette classe et les données animales, si elles sont disponibles, suggèrent un risque de toxicité pour le fœtus (trouble de la croissance, malformations, déficits fonctionnels ou comportementaux, mort fœtale). La prise de ces médicaments durant la grossesse doit être évitée mais le risque peut être acceptable si les conditions maternelles requièrent ce médicament.

III.4. Classification de l'ANSM

Face à cette classification américaine, l'ANSM a aussi élaboré un pendant français représenté par le tableau suivant. Elle est composée de cinq niveaux de conduite à tenir au cours de la grossesse, classés du plus restrictif au plus ouvert. (Tableau 2) Nous avons alors dans cet ordre : « contre-indiqué » ; « utilisation déconseillée » ; « à éviter par prudence » ; « utilisation envisageable » et enfin « utilisation possible ». Ils sont le résultat de l'appréciation des données issues des études réalisées chez l'animal et du

nombre de grossesses exposées lors du 1^{er} trimestre sans augmentation du risque de malformation par rapport à celui observé dans la population générale (qui est environ de 2-3%). On retrouve cet outil dans la partie « grossesse et allaitement » des RCP des médicaments, validé par les autorités de santé compétentes : soit un groupe de l'ANSM lorsqu'il s'agit d'un médicament ayant une AMM nationale, soit par l'EMA si le médicament a une AMM européenne. (72)

données issues de femmes enceintes exposées	données issues des études réalisées chez l'animal	
	pas d'effet malformatif	données non concluantes ou effet tératogène
effet tératogène ou fœtotoxique démontré	contre-indiqué	contre-indiqué
effet tératogène ou fœtotoxique supposé ou suspecté	utilisation déconseillée	utilisation déconseillée
aucune ou moins de 300 grossesses exposées au 1 ^{er} trimestre sans augmentation du risque de malformation	à éviter par prudence	utilisation déconseillée
entre 300 et 1000 grossesses exposées au 1 ^{er} trimestre sans augmentation du risque de malformation	utilisation envisageable	à éviter par prudence
plus de 1000 grossesses exposées au 1 ^{er} trimestre sans augmentation du risque de malformation	utilisation possible	utilisation possible

Tableau 2 : Les cinq niveaux de conduite à tenir au cours de la grossesse d'après l'ANSM (72)

Depuis quelques semaines, un communiqué de l'ANSM en partenariat avec le Collège de la Médecine Générale a été publié afin de mieux encadrer la prescription des médicaments chez la femme enceinte. Nous retrouvons alors six niveaux de conduite à tenir plus détaillés, utilisant les phrases clés présentes dans les RCP. (Tableau 3) (12)

Niveaux de conduite à tenir	Signification en termes de risque
Ne doit jamais être utilisé au cours de la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.	Effet tératogène et fœtotoxique démontré dans les données cliniques, quelles que soient les données obtenues chez l'animal.
Ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf si la situation clinique rend le traitement indispensable. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.	Effet tératogène ou fœtotoxique supposé ou suspecté selon les données cliniques, quelles que soient les données obtenues chez l'animal.
Déconseillé au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace.	Aucune ou moins de 300 grossesses exposées au 1 ^{er} trimestre sans augmentation du risque de malformation selon les données cliniques + effet malformatif ou données insuffisantes dans les études réalisées chez l'animal.
À éviter au cours de la grossesse par mesure de précaution.	Aucune ou moins de 300 grossesses exposées au 1 ^{er} trimestre sans augmentation du risque de malformation selon les données cliniques + absence d'effet malformatif dans les études réalisées chez l'animal. Entre 300 et 1000 grossesses exposées au 1 ^{er} trimestre sans augmentation du risque de malformation selon les données cliniques + effet malformatif ou données insuffisantes dans les études réalisées chez l'animal.
Utilisation envisageable au cours de la grossesse, si nécessaire.	Entre 300 et 1000 grossesses exposées au 1 ^{er} trimestre sans augmentation du risque de malformation selon les données cliniques + absence d'effet malformatif dans les études réalisées chez l'animal.
Utilisation possible au cours de la grossesse, si nécessaire.	Plus de 1000 grossesses exposées au 1 ^{er} trimestre sans augmentation du risque de malformation, quelles que soient les données chez l'animal.

Tableau 3 : Les six niveaux de conduite à tenir au cours de la grossesse d'après l'ANSM (12)

IV. Synthèse des études publiées

Les études sur l'utilisation des médicaments hors AMM durant la grossesse se basent sur différentes classifications afin de déterminer le niveau de risque des administrations médicamenteuses. Cependant, rares sont celles qui prennent en compte l'aspect médico-judiciaire de la pratique du hors AMM.

IV.1. L'utilisation de médicaments pendant la grossesse en Oklahoma (Etats-Unis)

Une première étude épidémiologique observationnelle descriptive de 1992 dans un service de gynécologie-obstétrique en Oklahoma (Etats-Unis) a pour objectif de déterminer quels étaient les médicaments utilisés hors AMM chez la femme enceinte, ainsi que la période et la durée d'exposition. Les patientes n'étaient par ailleurs pas informées de la prescription hors AMM, ou non, de leur traitement. (73)

L'enquête a duré 5 mois (d'août à décembre 1992) et concernait 731 femmes enceintes de milieu socio-économique moyen ou faible et de toutes ethnies. Toutes les femmes incluses ont eu une consultation avant la 14^{ème} semaine de grossesse. Ces femmes ont donc répondu à un questionnaire afin de connaître les traitements qu'elles avaient pris avant la conception et lors du 1^{er} trimestre de grossesse. Après l'accouchement, un autre questionnaire leur a été soumis pour prendre connaissance des autres médicaments pris et pour confirmer ou infirmer les premières réponses. Les données des dossiers médicaux sont aussi récoltées. Toutes ces informations collectées sont ensuite regroupées pour l'analyse selon le nom du médicament, son indication et le trimestre durant lequel il a été utilisé.

Les résultats de cette étude ont montré que ces femmes ont pris en moyenne 1,7 médicaments pendant leur grossesse. On note que 500 médicaments différents ont été administrés à ces femmes, 9,2% étaient utilisés pour des indications hors AMM et 22,6% de ces femmes ont pris au moins un médicament classé hors AMM. La grande majorité, 93,6%, des médicaments administrés l'ont été durant le 3^{ème} trimestre de grossesse pour limiter les complications obstétricales (travail prématuré, prééclampsie, délivrance...) ou améliorer les conditions d'adaptations postnatales et, pendant de courtes durées. Ont donc été administrés l'indométacine, pour arrêter le travail prématuré, la bétaméthasone, pour améliorer la maturation des poumons du fœtus, la progestérone, qui agit sur la maturation cervicale...

Parmi les médicaments administrés hors AMM dans cette étude, seule l'aspirine est un médicament ne nécessitant pas de prescription. Cependant, ici, elle est administrée dans le cadre d'un traitement du syndrome des anti-phospholipides, à dose antiagrégante plaquettaire.

Cette étude dresse donc une liste des médicaments utilisés dans l'AMM ou en dehors pendant la grossesse. Elle prend en compte la période d'administration (à partir de la préfécondation) et les indications pour lesquels ces médicaments ont été prescrits. Cependant, dans cette enquête, seules deux catégories de médicaments existent : ceux pour lesquels l'indication est dans l'AMM et ceux pour lesquels l'indication est hors AMM. Toutefois, la catégorisation de médicaments hors AMM pendant la grossesse est plus subtile. Il existe, comme vu précédemment, des classifications de référence comme celles de la FDA ou de l'ANSM, qui permettent de nuancer l'expression « hors AMM ». Les sociétés savantes et la littérature nous permettent de faire cette subdivision si les RCP ne sont pas précis.

Enfin, dans cette étude, nous n'avons pas de données concernant l'issue des grossesses, que la mère ait pris ou non un médicament hors AMM.

IV.2. La consommation des médicaments durant la grossesse à Liverpool (Angleterre)

Une autre étude épidémiologique observationnelle descriptive plus récente (2010) menée dans l'unité de maternité de l'hôpital de Liverpool a cherché à connaître, quantifier et classer, selon le risque clinique, les médicaments hors AMM prescrits pendant la grossesse dans cette unité de soins. (74)

Cette enquête s'est déroulée sur trois mois pendant lesquels ont été recensés tous les médicaments prescrits à toutes les patientes enceintes de plus de 12 semaines. Ces femmes incluses dans l'étude étaient présentes, soit dans le cadre d'une hospitalisation, soit pour une consultation en ambulatoire dans le service. Les médicaments ont été classés en trois grandes catégories :

- « *licensed for use in pregnancy* », dans l'AMM pendant la grossesse (A)
- « *being used off-label* », hors AMM pendant la grossesse (B)
- « *completely unlicensed* », sans AMM pendant la grossesse (C)

Notons que la catégorie B est, elle-même subdivisée en trois catégories :

- « *off-label safe* », hors AMM mais envisageable pendant la grossesse (B1). Ce sont des médicaments dont le RCP conseille d'éviter de les utiliser lors d'une

grossesse mais dont les données de la littérature et les cas d'utilisation en clinique humaine n'ont pas montré de risque toxique.

- « *off-label caution/contraindicated* », hors AMM, contre-indiqué (B2). Ce sont des médicaments qui sont à éviter pendant la grossesse d'après le RCP car ils ont montré un risque certain de toxicité.
- « *off-label high risk* », hors AMM à déconseiller, à haut risque (B3) malgré une sécurité relative établie par les données de la littérature.

Pour déterminer la place d'un médicament dans les catégories et sous-catégories, l'équipe pluridisciplinaire de professionnels en charge de cette étude, a utilisé les RCP des produits, la classification de la FDA, le *British National Formulary* et le guide *Drugs in Pregnancy and Lactation* de Briggs *et al.*.

Les résultats de l'étude sont les suivants (Tableau 4) : sur un total de 235 médicaments consommés, 16% le sont dans l'AMM (A) ; 83% le sont hors AMM (B) et 1% le sont sans AMM (C). Précisons que dans la catégorie hors AMM (B), 24% sont « *off-label safe* » (B1) ; 43% sont « *off-label caution/contraindicated* » (B2) et 16% sont « *off-label high risk* » (B3).

Classe	Nombre de médicaments	Pourcentage (%)
A « licenced for use in pregnancy »	37	16
B1 « off-label safe »	57	24
B2 «off-label caution/contraindicated »	100	43
B3 « off-label high risk »	38	16
C « completely unlicensed »	3	1
Total	235	100

Tableau 4 : Résultats de l'étude de Liverpool (74)

Cette étude classe donc les médicaments prescrits sans prendre en compte l'indication, la durée et la période d'exposition. Or, certains médicaments sont classés dans différentes catégories, selon que leur administration est au 1^{er}, 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre. De plus, l'étude ne prend pas en compte la dose et la voie d'administration des médicaments administrés, alors qu'elles sont aussi nécessaires pour déterminer si un médicament est hors AMM ou non au cours de la grossesse. Enfin, l'issue des grossesses n'est pas connue, quelle que soit la prise médicamenteuse, hors ou dans l'AMM.

IV.3. Une étude française sur la consommation des médicaments pendant la grossesse

Une autre étude, française, a permis de déterminer la quantité de médicaments prescrits pendant la grossesse grâce aux informations collectées par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) de Haute-Garonne concernant 1000 patientes. (75)

Ces femmes ont été divisées en deux groupes : 500 ont donné naissance entre mai et juin 1996 et les 500 autres entre novembre et décembre 1996. Pour répartir les médicaments dans l'AMM ou en dehors, la classification de la FDA a été utilisée.

Les résultats nous montrent que 99% des femmes enceintes prenaient au moins un médicament pendant leur grossesse et en moyenne 13,6. La grande majorité des médicaments ont été prescrits par des médecins généralistes (49%) et par des gynécologues (41%). La classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) des médicaments a été utilisée et a montré que les femmes ont été majoritairement exposées au fer (B03) (74,9%), aux médicaments du tractus gastro-intestinal (A03) (69,4%), aux médicaments dermatologiques (D) (63,0%) et aux analgésiques (N02) (62,3%). Selon la classification de la FDA, 59% de ces femmes ont pris un médicament de la catégorie D (AntiInflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) pendant le 3^{ème} trimestre, tétracyclines, benzodiazépines, hautes doses d'aspirine, ...) et 1,6% ont pris un médicament de la catégorie X (misoprostol, clomifène, œstradiol oral ou topique). Enfin, 78,9% de ces femmes ont été exposées à des médicaments pour lesquels des informations sur la sécurité pendant la grossesse n'étaient pas disponibles à partir d'études animales ou humaines. Pour déterminer ce nombre, les investigateurs ont ajouté une catégorie à la classification utilisée : la catégorie U (pour « *unknown* »). Si l'on exclue l'homéopathie de cette catégorie, 77,5% des femmes ont été exposées à un médicament de la catégorie U. Un grand nombre ont été exposées par exemple à de

nombreuses plantes (valériane, aubépine, ballote noire, passiflore...) mais aussi à d'autres médicaments de cette catégorie comme hélicidine, hexamidine, tuaminoheptane... Elles ont pris, en moyenne, moins de médicaments au 1^{er} trimestre de la grossesse (5,2), contre 7,1 au 2nd et 6,6 au 3^{ème} trimestre.

Au total, cette étude prend en compte le trimestre d'exposition, le dosage des médicaments mais il n'y a pas d'informations concernant les issues des grossesses. Enfin, en utilisant seulement les médicaments présents dans les données de la CPAM, seuls les médicaments administrés en ambulatoire ont été étudiés.

IV.4. Le point de vue de praticiens allemands

Enfin, parallèlement à ces études, une étude allemande a évalué l'utilisation du hors AMM dans les services de gynécologie-obstétrique au travers de la pratique et l'opinion des médecins prescripteurs. (76)

Cette étude s'est déroulée de juin 2006 à juin 2007. 215 médecins des 43 services de gynécologie-obstétrique ont été contactés deux fois par lettre. 75 questionnaires (35%) de 22 services (51%) ont été retournés dont 4 questionnaires vides. Ainsi, 71 des questionnaires (33%) ont été analysés.

Les médecins ayant répondu à cette enquête avaient une expérience de 10 ans en moyenne (avec un minimum d'1 an et un maximum de 36 ans). 48% considéraient prescrire quotidiennement des médicaments hors AMM, 35% en prescrivaient de façon hebdomadaire et enfin 17% exceptionnellement. Néanmoins, 34% pensaient que cette pratique est risquée, 43% ne trouvaient pas cette pratique particulièrement dangereuse (principalement des internes, 65%) et 15 ne donnaient pas leur avis. Aucun de ces médecins ne qualifiait cette pratique d'interdite.

Avant de pratiquer ces prescriptions, ces médecins déclaraient obtenir leurs informations de la littérature spécialisée (83%), de leurs collègues (66%), de conventions médicales (63%), de leur propre expérience (58%), du laboratoire fabricant (51%), de conseils juridiques (17%) et/ou d'internet (8%).

Dans cette étude, les médicaments les plus couramment utilisés hors AMM sont le misoprostol, la nifédipine et la metformine. Cependant, les médecins considéraient que l'utilisation de ces médicaments devait être pratiquée suivant l'âge gestationnel. En effet, ils expliquent que le misoprostol ne peut être utilisé qu'à partir de la 37^{ème} semaine et la nifédipine à partir de la 24^{ème} pour garantir la viabilité du fœtus.

92% des médecins ayant répondu au questionnaire s'accordaient quant à la nécessité d'informer le patient d'une prescription hors AMM et d'effectuer un consentement signé. Cette étude aborde le sujet différemment et permet d'avoir le ressenti des prescripteurs sur cette pratique risquée mais encadrée.

IV.5. Une étude européenne permettant d'établir le profil de sécurité des médicaments utilisés durant la grossesse

Une étude publiée récemment déclare qu'il est difficile, voire impossible de comparer les résultats d'études traitant de types de médicaments différents et utilisant des classifications diverses. Cette étude a pour but d'établir le profil de sécurité des médicaments utilisés pendant la grossesse et les facteurs maternels associés à une utilisation de médicaments potentiellement dangereux, dans les pays européens. Cette étude a inclus des femmes de différents pays européens (Autriche, Croatie, Finlande, France, Islande, Italie, Norvège, Pologne, Russie, Serbie, Slovénie, Suède, Suisse, Hollande et Grande-Bretagne) enceinte ou mère d'un enfant de moins de 12 mois. Ces femmes volontaires ont répondu à un questionnaire standardisé en ligne, accessible d'octobre 2011 à février 2012.

Ont été énumérées dans le questionnaire les maladies ou troubles chroniques (allergie, asthme, anxiété, dépression, maladie cardiovasculaire, hypothyroïdie, maladie rhumatismale) ou aigus les plus fréquents afin de savoir si ces femmes en avaient souffert ou non. Si la réponse était positive, elles devaient signaler toute utilisation de médicament destiné au traitement de ces maladies ou troubles. Cinq questions abordaient l'utilisation des médicaments *Over The Counter* (OTC) avec des exemples de noms de princeps afin de faciliter la réponse, en stimulant la mémoire de ces femmes. Pour chaque médicament renseigné était demandée la période d'exposition (1^{er} trimestre, 2nd trimestre et/ou 3^{ème} trimestre). Tous les médicaments ont ensuite été codés selon leur code ATC. Précisons que l'utilisation de fer, suppléments minéraux, vitamines, remèdes à base de plantes a été exclue de cette analyse.

Afin de classer les médicaments, les investigateurs ont utilisé en premier lieu la classification suédoise FASS. S'ils ne pouvaient catégoriser un médicament, ils utilisaient la classification australienne puis la classification américaine de la FDA. Si un médicament ne pouvait être classé grâce à ces données, il était considéré comme « non classé ». Les médicaments ont ensuite été classés :

- Médicaments « probablement sécurisés » regroupant ceux des catégories A, B1 et B2 du FASS et de la classification australienne et A et B de la classification de la FDA.
- Médicaments « potentiellement dangereux » rassemblent ceux des classes B3, C et D du FASS et de la classification australienne, la classe X de cette dernière ainsi que les catégories C, D et X de la FDA.

Au total, 6657 femmes ont consommé au moins un médicament durant leur grossesse et ont été incluses dans l'étude. 587 médicaments différents ont été renseignés et classés selon les trois systèmes cités ci-dessus. 223 (38%) de ces médicaments sont « probablement sécurisés » dont le paracétamol, majoritairement retrouvé ainsi que l'acide alginique (présent sous forme de sel dans GAVISCON). Ces médicaments ont été utilisés par 69% des femmes incluses. 228 (38,8%) sont classés comme « potentiellement dangereux » pendant la grossesse et ont été utilisés par 28,3% des femmes. On y retrouve fréquemment l'ibuprofène, le métoprolol et la codéine. Pour 136 (23,2%) des médicaments renseignés, aucune classification n'était disponible, ils ont été consommés par 2,7% des femmes incluses dans l'étude. On y retrouve principalement la drotaverine (antispasmodique non commercialisé en France), l'hydrotalcite (antiacide présent dans RENNIELIQUO) et des préparations nasales comme EUVANOL, PRORHINEL rhume.

Quel que soit le trimestre, la majorité des femmes consommaient des médicaments dits « probablement sécurisés ».

En croisant les données sociodémographiques et celles concernant la prise médicamenteuse, les catégories suivantes : les étudiantes, femmes au foyer, personnels de santé, femmes déjà mères et/ou consommant de l'alcool et du tabac ont 10 à 30% de plus de risque que les autres femmes incluses de consommer des médicaments dits « potentiellement dangereux ». Les femmes atteintes d'une maladie chronique (sauf celles atteintes d'hypothyroïdie) sont celles qui en consomment le plus.

Concernant la France, 71% des femmes incluses ont consommé des médicaments « probablement sécurisés », 27,7% des médicaments « potentiellement dangereux » et 1,3% des médicaments non classés.

Cette étude est la première étude à comparer les données de différents pays européens, en utilisant différents systèmes de classification des médicaments, les données disponibles sur la prise médicamenteuse, sur prescription ou non, en tenant compte du trimestre d'exposition au médicament. (77)

Ainsi, on note de grandes disparités entre les études en terme de résultats quant à la prescription de médicaments hors AMM durant la grossesse. En effet, dans l'étude en Oklahoma, seul 22,6% des femmes ont reçu au moins un médicament hors AMM durant leur grossesse alors que dans l'étude de Liverpool, 84% des médicaments administrés étaient considérés comme hors AMM. En France, 59% ont pris au moins un médicament de la catégorie D de la classification de la FDA et 1,6% de la catégorie X de la même classification, mais il n'y a pas d'évaluation par rapport au cadre réglementaire de l'AMM. Enfin, dans l'étude confrontant les données d'études européennes, 38% des médicaments renseignés sont « probablement sécurisés » ; 38,8% sont « potentiellement dangereux » et 23,2% ne peuvent être classés.

Il est alors intéressant d'établir une nouvelle étude sur ce sujet à partir de la cohorte Néhavi. Cette cohorte inclut les femmes enceintes ayant accouché en Haute-Vienne depuis avril 2014. Y sont recueillies, entre autres, l'exposition médicamenteuse ainsi que l'issue des grossesses. Cette cohorte est donc intéressante pour alimenter la connaissance de l'utilisation des médicaments hors AMM pendant la grossesse et l'issue de ces grossesses exposées aux médicaments hors AMM.

Les risques d'utilisation des médicaments hors AMM pendant la grossesse dépendent de l'indication, de la dose, de la voie d'administration, de la durée du traitement et de la période d'exposition. Le classement dans l'AMM ou hors AMM n'est donc pas suffisant, il faut prendre en compte ces modalités, notamment le trimestre d'utilisation.

V. Objectifs

L'objectif principal de cette étude est d'estimer la fréquence d'exposition des femmes enceintes aux médicaments classés hors AMM.

Les objectifs secondaires sont, premièrement, de décrire la répartition des différentes classes médicamenteuses utilisées chez les femmes enceintes, dans l'AMM et hors AMM en fonction du trimestre de grossesse et, secondairement d'évaluer les issues de grossesse en particulier en regard des prescriptions hors AMM.

VI. Matériel et méthode

VI.1. Type d'étude

La cohorte Néhavi est une étude observationnelle longitudinale prospective multicentrique.

Cette cohorte permet un suivi prospectif depuis la vie intra-utérine jusqu'à l'âge de 18 ans des enfants nés en Haute-Vienne afin d'étudier les interrelations entre les facteurs environnementaux intra-utérins et extra-utérins, comprenant une étude de faisabilité de trois ans. Elle est gérée par le Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Limoges, sous la responsabilité du Professeur Yves Aubard. (78,79)

Tout enfant né dans l'une des trois maternités de la Haute-Vienne, à l'Hôpital de la Mère et de l'Enfant (HME), à la clinique des Emailleurs à Limoges ou à l'hôpital de Saint-Junien, ou tout enfant naissant sur le territoire de la Haute-Vienne avec un transfert vers une de ces trois maternités peut être inclus dans cette étude après l'accord écrit de ses parents ou représentants légaux. De même ces derniers sont inclus dans l'étude du fait de la prise en compte de l'environnement socio-familial de l'enfant dans la recherche. (78)

Lors des consultations de suivi de grossesse les informations concernant l'étude sont remises aux parents. Après l'accouchement, dans les conditions citées auparavant, les Attachés de Recherche Clinique (ARC) présentent l'étude aux parents ou représentants légaux. S'ils désirent participer à cette enquête, ils signent un consentement de participation anonyme (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) n°913254). (80) Un entretien est effectué par les ARC, dans les trois maternités, afin de connaître les antécédents médicaux, les habitudes de vie des parents, ainsi que le déroulement de la grossesse et de l'accouchement. C'est lors de cet entretien que sont enregistrés les médicaments consommés par la mère, pendant la grossesse. Pendant les trois premières années de vie de l'enfant (à 6 semaines, 1 an, 2 ans et 3 ans), des questionnaires sur l'évolution, les habitudes de l'enfant, mais aussi sur les parents, pour mieux appréhender l'environnement socio-culturel dans lequel l'enfant grandit, devront être remplis. Puis dans un deuxième temps, au terme de l'étude de faisabilité de trois ans, la cohorte sera prolongée pour atteindre les 18 ans des enfants inclus. (78,79)

VI.2. Période d'observation

L'étude concerne des données récoltées pendant 11 mois, du 14 avril 2014, soit le lancement de la cohorte Néhavi, jusqu'au 15 mars 2015.

VI.3. Population

Au total, 397 femmes ayant donné naissance à 400 nouveau-nés ont été incluses dans cette étude.

VI.4. Critères d'inclusion pour l'étude

Comme dit précédemment, est inclus dans la cohorte Néhavi, tout enfant naissant dans l'une des trois maternités de la Haute-Vienne, soit l'HME, la clinique des Emailleurs ou l'Hôpital de Saint-Junien, ou tout enfant naissant sur le territoire de la Haute-Vienne avec un transfert vers une de ces trois maternités citées après la naissance, à la suite de la signature d'un accord écrit des titulaires de l'autorité parentale. (78)

Sont ainsi exclus de la cohorte ceux nés à domicile, sans passage de la mère en maternité, les enfants abandonnés à la naissance, les enfants morts *in utero*, morts nés ou décédés avant la sortie de la maternité, ainsi que les parents sous tutelles ou curatelles. (78)

D'autres critères existent, comme un manque de temps pour les ARC pour s'entretenir avec toutes les femmes ayant accouché dans les trois maternités concernées ; la barrière de la langue ; la sortie prématurée de la maternité de la mère ; l'absence du tuteur ou du père pour la prise de décision ; le refus d'une tierce personne ; la non-motivation de la mère pour diverses raisons (baby blues, inquiétude pour la santé du nouveau-né, étude considérée comme trop contraignante ou indiscreète).

VI.5. Variables étudiées

Afin d'établir des estimations nous permettant de répondre aux objectifs de cette étude, des co-variables sont recueillies à partir d'un questionnaire standardisé élaboré pour la

cohorte Néhavi. Les informations proviennent des données du dossier médical et du questionnaire rempli lors du « face à face » entre l'ARC et la maman, après l'accouchement. (ANNEXE I) Ces éléments sont les suivants :

- Caractéristiques sociodémographiques de la mère, consommation d'alcool et de tabac
- Antécédents médicaux de la mère
- Informations sur la grossesse (utilisation d'une technique de Procréation Médicalement Assistée (PMA), apparition d'HyperTension Artérielle (HTA) et de diabète gestationnel)
- Médicaments reçus pendant la grossesse avec dates d'administration (ANNEXE I - Tableau 8)
- Durée de la grossesse
- Informations sur l'accouchement (date, conditions de l'accouchement)
- Informations sur le bébé à la naissance (âge gestationnel, poids, taille du périmètre crânien, APGAR, malformations, anomalies géniques ou chromosomiques)

VI.6. Procédure de détermination du caractère hors AMM des médicaments

Les médicaments consommés par ces femmes sont inscrits dans le « tableau des traitements de la mère » issu du questionnaire standardisé évoqué ci-dessus. (ANNEXE I – Tableau 8) Pour chaque médicament enregistré, le dosage, la posologie, la durée et le trimestre d'exposition devaient être renseignés. La consommation de produits homéopathiques et de phytothérapie était aussi reportée dans le questionnaire.

Après avoir récupéré toutes les données nécessaires, les médicaments devaient être répartis dans différentes classes. Dans un premier lieu, les médicaments ont été recodés selon la classification ATC. Puis, ils ont été catégorisés « dans l'AMM » ou « en dehors de l'AMM » selon les données de référence présentes dans les RCP, notamment la partie 4.3 : « grossesse et allaitement ». Afin de les répartir de façon précise, selon le risque des utilisations « hors AMM », nous avons utilisé la classification des libellés de l'EMA (Tableau 5). Les recommandations de l'EMA pendant la grossesse sont basées sur les processus d'intégration des données non cliniques et cliniques de la toxicité pour la reproduction et mettent en évidence les facteurs d'importance pour l'évaluation du

risque d'un effet reproducteur/de développement indésirable chez l'homme (fertilité, grossesse, santé du fœtus et enfant). Ces phrases types sont les suivantes (81):

- Dans l'AMM : « indiqué dans la grossesse ».
- Hors AMM sûr (*off label safe*) : « peut être utilisé durant la grossesse », « l'utilisation de (nom du médicament) peut être utilisé durant la grossesse ou durant tel trimestre si nécessaire » ou encore « (nom du médicament) peut être utilisé durant la grossesse ou durant tel trimestre si besoin ».
- Hors AMM risqué (*off label risk*) : « ne doit pas être utilisé ou n'est pas recommandé durant la grossesse ou durant tel trimestre », « par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser (nom du médicament) durant la grossesse ou durant tel trimestre ».
- Hors AMM contre-indiqué (*off label contra-indicated*) : « (nom du médicament) est contre-indiqué durant la grossesse ou durant tel trimestre ».
















Human data	Preclinical data		
	Adverse effects detected or insufficient data	No adverse effects detected	
Demonstrated human teratogenicity or fetotoxicity	 Contraindicated during pregnancy. Women of childbearing potential have to use effective contraception.	 Contraindicated during pregnancy. Women of childbearing potential have to use effective contraception.	
Supposed or suspected human teratogenicity or fetotoxicity	 Should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires treatment. Women of childbearing potential have to use effective contraception.	 Should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires treatment. Women of childbearing potential have to use effective contraception.	
Insufficient clinical data None or less than 300 prospective exposed pregnancies*	 Not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.	 As a precautionary measure, it is preferable to avoid use during pregnancy.	
Consistent clinical data At least 300 prospective exposed pregnancies*	 As a precautionary measure, it is preferable to avoid use during pregnancy.	 Use may be considered during pregnancy, if necessary.	 Proven risk  Possible risk
Reassuring clinical data At least 1,000 prospective exposed pregnancies*	 Can be used during pregnancy if clinically needed.	 Can be used during pregnancy if clinically needed.	 Unlikely risk Low evidence  Unlikely risk Substantial evidence  Very unlikely risk Strong evidence

Tableau 5 : Classification des médicaments de l'EMA pendant la grossesse (81)

Ainsi, nous avons élaboré un algorithme (Figure 4), adapté de Herring, 2010, et établi en collaboration avec le centre de pharmacovigilance, de pharmaco-épidémiologie et

d'information sur les médicaments de Limoges pour répartir les médicaments enregistrés dans les différentes classes.

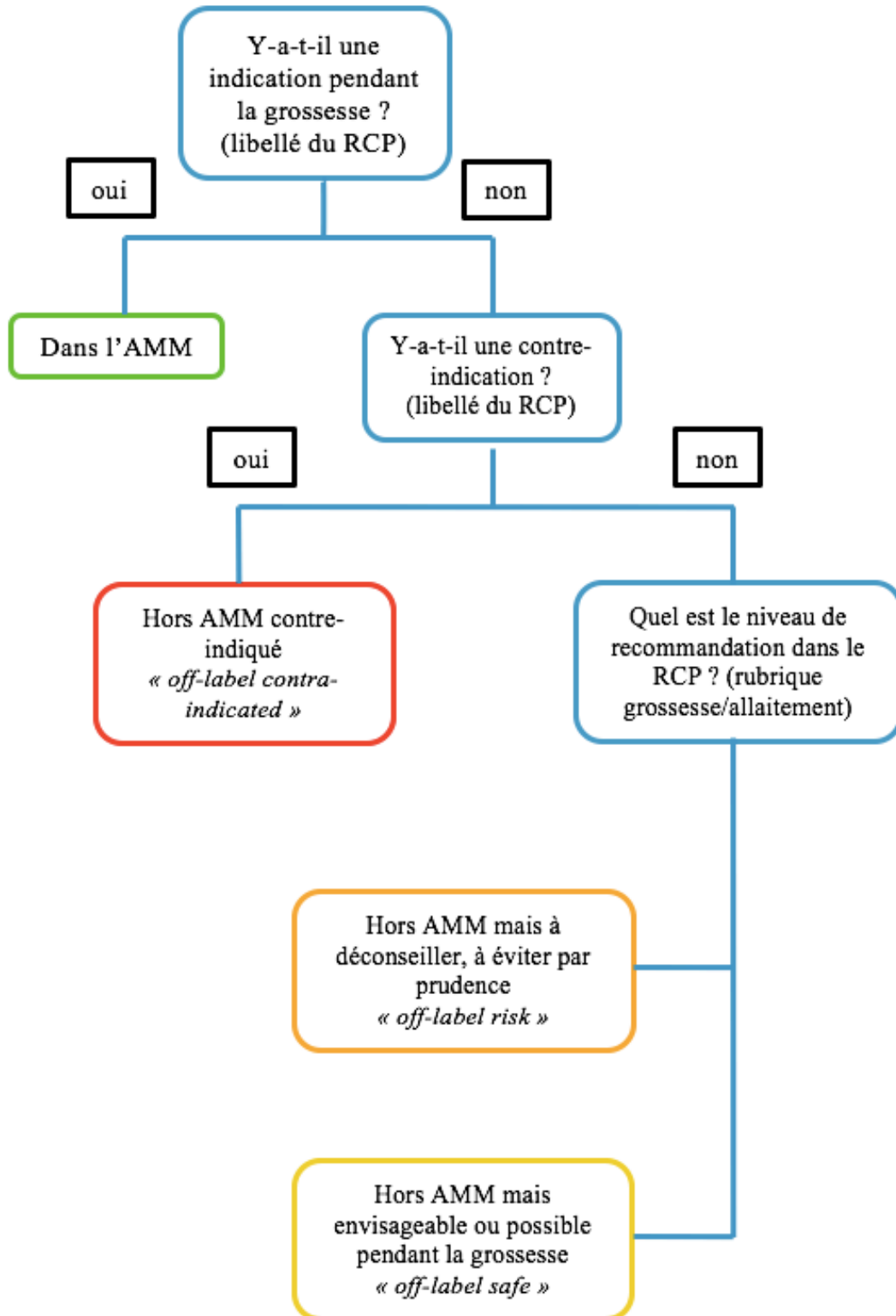


Figure 4 : Arbre décisionnel utilisé dans l'étude sur la cohorte Néhavi

VI.7. Analyse statistique

Les données collectées concernent tout d'abord les femmes et leur grossesse. Sont détaillés les critères sociodémographiques avec leur âge, nationalité, situation maritale et emploi. Les dépendances avec la consommation ou non d'alcool et de tabac durant la grossesse ainsi que leurs antécédents personnels avec la présence ou non de diabète et d'HTA sont aussi évoqués. Sont également exploitées les apparitions de diabète gestationnel et d'hypertension artérielle durant la grossesse.

Enfin, sont renseignées les techniques utilisées de PMA et les expositions aux imageries rayonnantes avec prise de produit de contraste.

Les médicaments consommés par ces femmes durant la grossesse sont répertoriés. Nous y retrouvons le nombre de médicaments, de produits homéopathiques et de phytothérapie consommés par ces femmes ainsi que la moyenne du nombre de médicaments administrés. Nous y retrouvons la distribution des médicaments selon leur classe ATC. Sont ainsi développées les classes ATC les plus retrouvées. Ensuite, nous nous attardons sur les vingt sous-classes ATC des médicaments les plus consommés. Nous y retrouvons leur répartition ainsi que le détail des molécules retranscrites dans le questionnaire.

Une analyse descriptive des différentes variables de l'étude a été réalisée avec le logiciel STATA et Excel. La prévalence de l'exposition aux médicaments selon la situation par rapport à l'AMM et le niveau de risque a été estimée. Il a été également décrit les médicaments concernés dans ces différentes catégories d'exposition médicamenteuse pendant la grossesse.

Les issues des grossesses ont été décrites. En cas de malformations, les dossiers ont été repris afin de déterminer si celles-ci pouvaient être mises en lien avec l'exposition médicamenteuse.

VII. Résultats

VII.1. Caractéristiques sociodémographiques des femmes incluses

Dans cette étude, la cohorte est composée de 397 femmes. 96,98% d'entre elles sont en couple. Elles sont en majorité de nationalité française (93,45%). D'autres nationalités sont aussi représentées : européenne (belge, roumaine, ukrainienne) (1%), maghrébine (2,77%), subsaharienne (1,51%) et autres (chinoise, mauricienne, philippine) (1,26%). Ces femmes sont âgées de 17 à 43 ans, avec une moyenne d'âge de 30,11±4,68 ans. Leurs situations professionnelles sont variées. 73,30% d'entre elles occupent un emploi, 18,13% sont au chômage, 4,79% sont femmes au foyer et 3,78% sont étudiantes, en formation ou en congé parental.

VII.2. Antécédents personnels et déroulement de la grossesse

269 femmes de la cohorte présentent des antécédents personnels. Parmi elles, 20 ont une HTA seule, 20 ont un diabète seul et 8 ont une HTA associée à un diabète.

Durant leur grossesse, certaines ont développé un diabète gestationnel, soit 47 femmes de la cohorte (11,84%) dont 15 (3,78%) ont pris un traitement.

28 femmes ont aussi révélé une HTA durant leur grossesse, soit 7,05% de la cohorte dont 10 qui ont suivi un traitement (2,52%).

Parmi ces femmes, 16 d'entre elles ont suivi un protocole de PMA, soit 4,03% réparties de la façon suivante :

- 4 simples stimulations ovariennes
- 1 insémination artificielle avec sperme du conjoint
- 2 Fécondations *In Vitro* (FIV)
- 4 FIV avec micro-injection stimulation simple
- 2 inséminations artificielles avec sperme de donneur
- 1 don d'ovocytes
- 2 Transferts d'Embryons Congelés (TEC)

Concernant les dépendances, 117 des femmes interrogées ont continué à fumer durant leur grossesse, soit 29,47% de la cohorte. La consommation d'alcool avait été arrêtée pour la grossesse pour 108 femmes de la cohorte ; 79 buvaient avant et ont arrêté durant la grossesse (75 au 1^{er} trimestre et 4 au 2nd), 29 ont continué à boire durant toute leur

grossesse et une femme ne buvait pas avant mais a commencé durant cette période. Enfin, 180 déclarent n'avoir jamais bu d'alcool. Il y a 34 femmes qui sont alcoolotabagiques durant la grossesse.

9 d'entre elles ont été exposées aux imageries rayonnantes et toutes avec injection de produit de contraste, réparties de la façon suivante : 1 lors d'un scanner, 4 lors d'une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) et 4 lors d'une radiographie.

Pour 6 fœtus, il y a eu une suspicion d'anomalie chromosomique durant la grossesse mais aucune ne s'est finalement confirmée à la naissance. Il n'y a pas non plus de cas d'anomalie génique. Enfin, 38 anomalies fœtales ont été suspectées durant la grossesse, soit 9,5%.

VII.3. Consommation des médicaments

VII.3.1. Etat des lieux des médicaments consommés

Lors de la grossesse, ces femmes ont consommé en moyenne $8,84 \pm 5,3$ médicaments. Au total, 3849 produits ont été recensés. 3533 sont des médicaments, 298 des médicaments homéopathiques et 18 des produits de phytothérapie. Ces deux dernières catégories représentent 8% des produits consommés par ces femmes. Grâce à la classification selon le code ATC des médicaments, on constate que 198 molécules différentes sont répertoriées. Elles sont donc classées selon leur code ATC où l'on voit que les classes majoritaires sont (Figure 5) :

- La classe A « *Alimentary tract and metabolism* » à hauteur de 25,13%.
- La classe N « *Nervous system* » à hauteur de 22,62%.
- La classe B « *Blood and blood forming organs* » à hauteur de 18,11%.

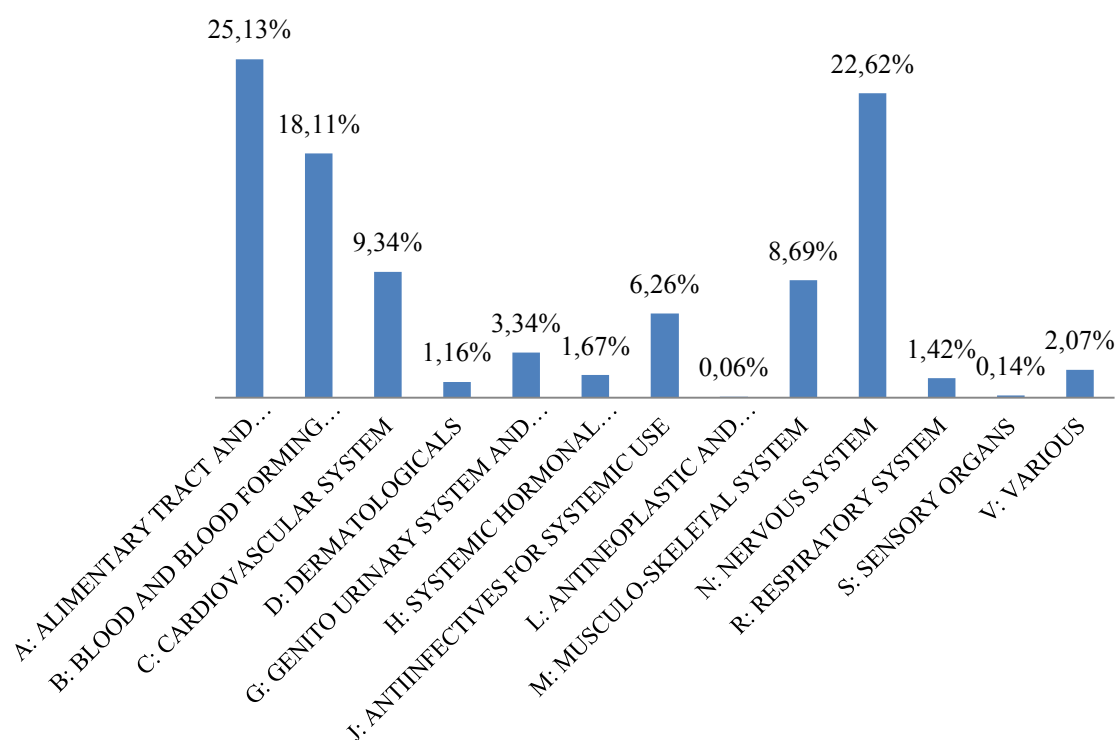


Figure 5 : Graphique représentant la distribution des médicaments selon les classes ATC (en %)

Nous avons extrait des données concernant les 20 sous classes de médicaments les plus utilisés, toujours en utilisant leurs codes ATC. (Tableau 6)

Code ATC	Nom de la sous classe	Nombre de médicament	Pourcentage de consommation de médicament (%)
N02	Analgésiques	694	19,64
B03	Préparations antianémiques	528	14,94
A03	Médicaments des troubles fonctionnels gastro-intestinaux	340	9,62
M01	Antiinflammatoires et antirhumatismaux	233	6,59
A11	Vitamines	192	5,43
C05	Vasculoprotecteurs	189	5,35
A02	Médicaments des troubles de l'acidité	179	5,07
J01	Antibactériens à usage systémique	159	4,50
C08	Inhibiteurs calciques	103	2,92
B01	Anti-thrombotiques	95	2,69
N05	Psycholeptiques	87	2,46
V07	Tous autres produits non thérapeutiques	72	2,04
A12	Suppléments minéraux	62	1,75
A06	Médicaments de la constipation	52	1,47
J06	Immunsérums et immunoglobulines	52	1,47
G01	Anti-infectieux et antiseptiques à usage gynécologique	48	1,36
M09	Autres médicaments des troubles musculo-squelettiques	48	1,36
G02	Autres médicaments gynécologiques	46	1,30
D01	Antifongiques à usage dermatologique	30	0,85
A10	Médicaments du diabète	29	0,82
-	Autres	295	9,84
Total		3533	100

Tableau 6 : Répartition des médicaments des vingt sous-classes ATC les plus retrouvées

Après avoir décrit les 20 sous-classes les plus représentées, intéressons-nous aux médicaments les composant, en commençant par la sous-classe la plus recensée dans l'étude :

- Sous-classe N02 : dans les analgésiques, sont administrés en majorité les anilides (N02BE) comprenant le paracétamol et ses associations (DOLIPRANE tous dosages, DAFALGAN tous dosages, PERFALGAN solution injectable, CODOLIPRANE et DAFALGAN CODEINE) représentant 16,59% des médicaments consommés. Nous retrouvons aussi les dérivés du morphinane (N02AF) (nalbuphine solution injectable), des alcaloïdes naturels de l'opium (N02AA) (ACTISKENAN), d'autres opioïdes (N02AX) (tramadol), l'acide salicylique et ses dérivés (N02BA) (ASPEGIC 100mg), ainsi que les antimigraineux agonistes sélectifs des récepteurs 5HT1 (N02CC) (zolmitriptan), et d'autres analgésiques et antipyrétiques (N02BG) (ACUPAN solution injectable).
- Sous-classe B03 : dans les préparations antianémiques, le fer en association avec de l'acide folique (B03AD) (TARDYFERON B9) est consommé en majorité, à hauteur de 7,78% et le fer bivalent en préparation orale (B03AA) (TARDYFERON 80, TIMOFEROL et FUMAFER) est aussi retrouvé. Il représente 3,88% des médicaments consommés. De plus, l'acide folique et ses dérivés (B03BB) (SPECIAFOLDINE tous dosages, acide folique tous dosages) sont aussi répertoriés ainsi que le fer trivalent en préparation orale (B03AB) (FERROSTRANE) et le fer en préparation parentérale (B03AC) (VENOFER solution injectable).
- Sous-classe A03 : dans les médicaments des désordres fonctionnels gastro-intestinaux nous retrouvons principalement la sous classe intitulée « autres médicaments contre les désordres fonctionnels gastro-intestinaux » (A03AX) (SPASFON comprimé (cp) et lyophilisat (lyoc), phloroglucinol, POLYSILANE) à hauteur de 7,16% des médicaments consommés. Sont aussi répertoriés les anticholinergiques de synthèse, esters avec groupement amine tertiaire (A03AA) (DEBRIDAT, trimébutine) et les stimulants de la motricité intestinale (A03FA) (PRIMPERAN, métoclopramide, MOTILIUM, dompéridone).

- Sous-classe M01 : dans les antiinflammatoires et antirhumatismaux, sont principalement retrouvés les dérivés de l'acide propionique (M01AE) (ibuprofène, BIPROFENID, CEBUTID, kétoprofène, PROFENID suppositoire) à hauteur de 6,57% des médicaments consommés et sont aussi répertoriés les coxibs (M01AH) (CELEBREX).
- Sous-classe A11 : dans les vitamines, sont notamment retrouvées les polyvitamines associées aux éléments minéraux (A11AA). Sont aussi présents la vitamine D et ses analogues (A11CC) comme UVEDOSE, ZYMA D, DEDROGYL, UN-ALFA et d'autres préparations vitaminiques non associées (A11HA) (vitamine B6).
- Sous-classe C05 : dans les vasculoprotecteurs, nous retrouvons des agents contre les hémorroïdes et fissures anales pour usage local à hauteur de 4,16% des médicaments consommés (C05AX) (PROCTOLOG crème et suppositoire, TITANOREINE crème et suppositoire) ; des bioflavonoïdes (C05CA) (DAFLON, CIRKAN, diosmine, GINKOR FORT) ; des anesthésiques locaux (C05AD) (SEDORRHOIDE crème et suppositoire) ; des héparines ou héparinoïdes à usage topique (C05AB) (HEMOCLAR) ainsi que d'autres médicaments agissant sur les capillaires (C05CX) (CYCLO3FORT).
- Sous-classe A02 : dans les médicaments des troubles de l'acidité, sont principalement renseignés les antiacides avec du bicarbonate de sodium (A02AH) (GAVISCON) et les inhibiteurs de la pompe à protons (A02BC) (ésomeprazole, INEXIUM, oméprazole, MOPRAL, lansoprazole, pantoprazole, INIPOMP) respectivement à hauteur de 2,49% et 2,04% des médicaments consommés. Nous retrouvons aussi des antiacides à base d'aluminium (A02AB) (PHOSPHALUGEL) ; des associations et complexes à base d'aluminium, de calcium et de magnésium (A02AD) (MAALOX, RENNIE, MOXYDAR) ; d'autres associations d'antiacides (A02AX) (GELOX) ; des médicaments de l'ulcère peptique et du reflux gastro-œsophagien (RGO) antagonistes des récepteurs H2 (A02BA) (ranitidine) ainsi que des prostaglandines (A02BB) (CYTOTEC).
- Sous-classe J01 : dans les antibactériens à usage systémique, sont principalement administrés, à hauteur de 1,87% les pénicillines à spectre large

(J01CA) (CLAMOXYL, amoxicilline) ainsi que les associations de pénicillines et d'inhibiteurs de bêtalactamases (J01CR) (AUGMENTIN) ; les macrolides (J01FA) (ROVAMYCINE, ERYTHROCINE, RULID) ; les céphalosporines de première génération (J01DB) (CEFAZOLINE) ; les céphalosporines de troisième génération (J01DD) (OROKEN, ORELOX, ROCEPHINE) ; les fluoroquinolones (J01MA) (OFLOCET, CIFLOX) ; les lincosamides (J01FF) (DALACINE solution injectable) ; des aminosides (J01GB) (GENTALLINE solution injectable, gentamicine solution injectable) ; les dérivés imidazolés (J01XD) (FLAGYL cp) ; les dérivés du nitrofurane (J01XE) (FURADANTINE) et d'autres antibactériens (J01XX) (MONURIL).

- Sous-classe C08 : dans les inhibiteurs calciques, sont prescrits les dérivés de la duhydropyridine (C08CA) (LOXEN *per os* et IV, ADALATE, ADALATE LP, AMLOR) à hauteur de 2,92%.
- Sous-classe B01 : dans les antithrombotiques, nous retrouvons principalement le groupe de l'héparine (B01AB) (CALCIPARINE, LOVENOX) à hauteur de 2,58% des médicaments consommés ainsi que des antivitamines K (B01AA) (COUMADINE) et des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire autres que l'héparine (B01AC) (ASPIRINE PROTECT).
- Sous-classe N05 : dans les psycholeptiques, sont renseignés des dérivés du diphénylméthane (N02BB) (ATARAX) à hauteur de 1,87% ; des dérivés de la benzodiazépine (N05BA) (XANAX, VALIUM, LYSANXIA, SERESTA, LEXOMIL, bromazepam) ; des dérivés de la butyrophénone (N05AD) (DROPERIDOL) ainsi que d'autres psychotiques et sédatifs (N05CM) (EUPHYTOSE).
- Sous-classe V07 : essentiellement les crèmes anti-vergetures (V07AT).
- Sous-classe A12 : dans les suppléments minéraux, le magnésium (A12CC) représente 1,56% des médicaments consommés (MAGNE B6, MAG2). Sont aussi retrouvés du calcium (A12AA) (OROCAL, CALCIDIA) ; des dérivés potassiques (A12BA) (DIFFU K) ainsi que du zinc (A12CB) (RUBOZINC).

- Sous-classe A06 : dans les médicaments de la constipation, nous retrouvons les laxatifs osmotiques (A06AD) (DUPHALAC, lactulose, TRANSIPEG, FORLAX, TRANSULOSE) ; les laxatifs lubrifiants (A06AA) (LANSOYL) ; les lavements (A06AG) (MICROLAX) ainsi que d'autres médicaments de la constipation (A06AX) (suppositoire à la glycérine).
- Sous-classe J06 : dans les immunosérum et immunoglobulines, sont administrées des immunoglobulines spécifiques (J06BB) avec les différents dosages de RHOPHYLAC solution injectable représentant 1,47% des médicaments consommés.
- Sous-classe G01 : dans les anti-infectieux et antiseptiques à usage gynécologique, sont prescrits les dérivés de l'imidazole (G01AF) comme MONAZOL ovule, econazole ovule, LOMEXIN capsule molle, GYNOPEVARYL LP ovule, FLAGYL ovule et GYNOPURA LP ovule et des antibiotiques (G01AA) (POLYGYNAX caps).
- Sous-classe M09 : dans les autres médicaments des troubles musculo-squelettiques, nous retrouvons les bromélaïnes (M09AB) (EXTRANASE).
- Sous-classe G02 : dans les autres médicaments gynécologiques, sont administrés les prostaglandines (G02AD) comme PROSTINE E2 solution à diluer pour perfusion, PROPESS 10mg système de diffusion vaginale et NALADOR lyophilisat pour usage parentéral ainsi que d'autres médicaments gynécologiques (G02CX) comme TRACTOCILE solution injectable.
- Sous-classe D01 : dans les antifongiques à usage dermatologique, nous constatons l'utilisation de dérivés imidazolés et triazolés (D01AC) comme PEVARYL crème, GYNOPURA crème, FAZOL émulsion, econazole poudre et crème et d'autres antifongiques à usage topique (D01AE) (MYCOSTER crème).
- Sous-classe A10 : dans les médicaments du diabète, nous retrouvons principalement les différentes insulines et analogues d'action rapide par voie injectable (A10AB) (NOVORAPID FLEXPEN, HUMALOG KWIKPEN) ; celles d'action lente (A10AE) (LEVEMIR, LANTUS SOLOSTAR) et celles d'action

intermédiaire (A10AC) (INSULATARD FLEXPEN, UMULINE NPH KWIKPEN).
Est aussi consignée la consommation de biguanides (A10BA) (metformine).

VII.3.2. Le statut dans l'AMM ou en dehors des médicaments consommés

Ces 3533 médicaments sont classés selon leur statut dans l'AMM ou en dehors. Nous obtenons les données suivantes (Figure 6) :

- 33,12% dans l'AMM
- 66,88% en dehors de l'AMM, dont :
 - o 37,5% hors AMM sûr
 - o 22,36% hors AMM risqué
 - o 7,02% hors AMM contre-indiqué

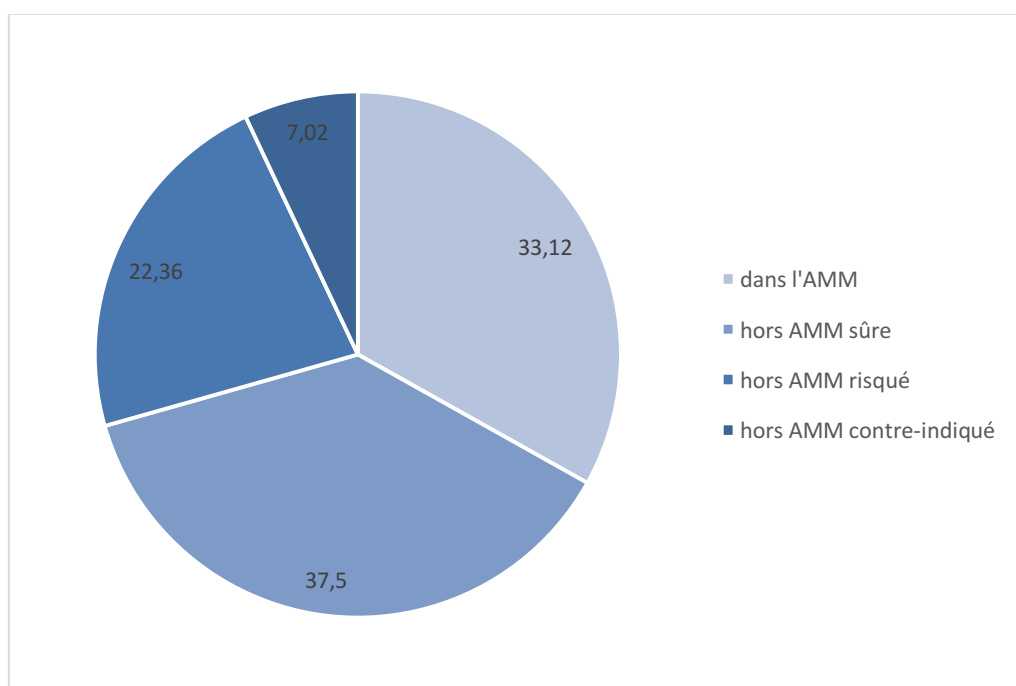


Figure 6 : Graphique représentant la proportion de médicaments dans l'AMM et en dehors (en %)

En décomposant ces résultats, en fonction des sous-classes de la classification ATC utilisée, nous recensons les informations suivantes (ANNEXE II) :

- Les médicaments dans l'AMM (Figure 7) :
 - 43,93% des médicaments dans l'AMM sont des préparations antianémiques (B03) notamment TARDYFERON, FUMAFER, TIMOFEROL (B03AA) ; TARDYFERON B9 (B03AD) ; SPECIAFOLDINE tous dosages, acide folique (B03BB) et FERROSTRANE (B03AB).
 - Les médicaments des troubles fonctionnels gastro-intestinaux (A03) représentent 21,37% des médicaments dans l'AMM avec SPASFON cp et lyc (A03AX).
 - Les vitamines (A11) en représentent 16,15% avec ELEVIT B9, GESTARELLE, FEMIBION, GYNEFAM (A11AA) et UVEDOSE, ZYMA D (A11CC).
 - Les crèmes anti-vergetures (V07) en représentent 6,15%.
 - Les immunosérum et immunoglobulines (J06) en constituent 4,44% avec RHOPHYLAC (J06BB).
 - 3,68% sont représentés par les autres médicaments gynécologiques (G02) comme PROPESS, PROSTINE E2 (G02AD) et TRACTOCILE (G02CX).
 - 1,28% sont des inhibiteurs calciques (C08) avec LOXEN solution injectable (C08CA).
 - 0,09% sont des suppléments minéraux comme OROCAL (A12AA).
 - Les autres médicaments classés dans d'autres sous-classes représentent 2,91% des médicaments dans l'AMM avec SALBUMOL solution pour perfusion, CELESTENE solution injectable, SYNTOCINON solution injectable et NAROPEINE solution injectable, UTROGESTAN capsule orale/vaginale, ESTIMA capsule molle.

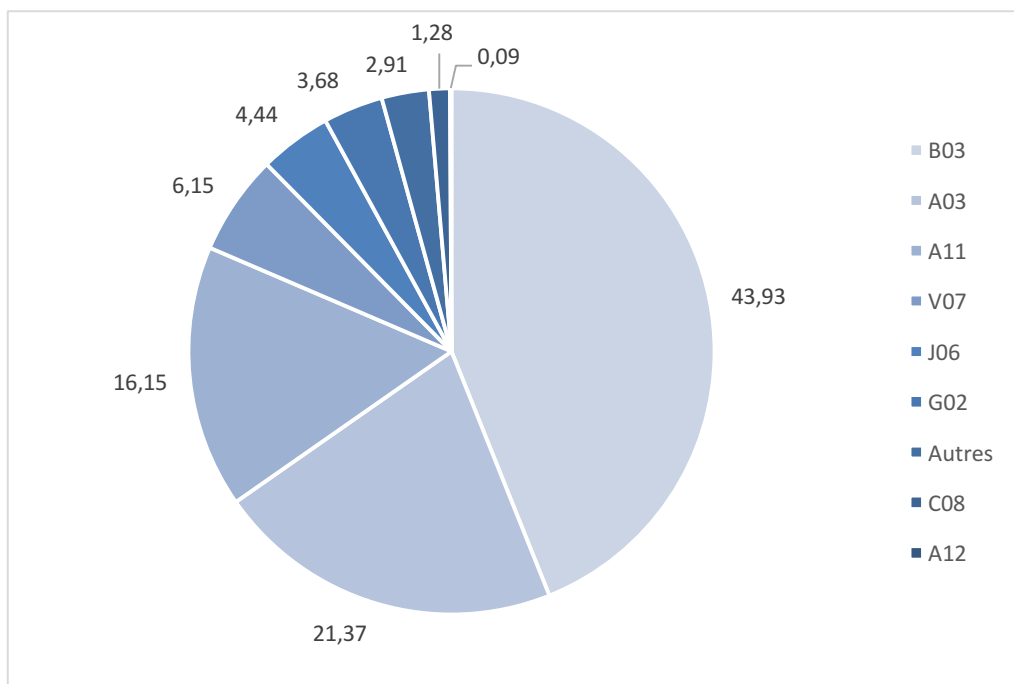


Figure 7 : Graphique représentant la proportion de médicaments dans l'AMM (en %)

- Les médicaments hors AMM sûr (Figure 8) :
 - 46,04% de ces médicaments sont constitués des analgésiques (N02) avec ACTISKENAN, morphine solution injectable (N02AA), ASPEGIC 100mg (N02BA), DOLIPRANE tous dosages, DAFALGAN tous dosages, paracétamol tous dosages, PERFALGAN solution pour perfusion (N02BE).
 - 10,42% sont représentés par les médicaments des troubles de l'acidité (A02) avec GAVISCON (A02AH), MOPRAL, oméprazole (A02BC), MAALOX, RENNIE (A02AD), GELOX (A02AX) et ranitidine (A02BA).
 - 8,45% sont composés des antiinfectieux généraux à usage systémique (J01) comme CLAMOXYL, amoxicilline (J01CA), ROVAMYCINE, ERYTHROCINE (J01FA), OROKEN, ORELOX (J01DD), FLAGYL cp (J01XD), FURADANTINE (J01XE) et CEFAZOLINE (J01DB).
 - 5,74% de ces médicaments sont des psycholeptiques (N05) avec ATARAX (N05BB) et XANAX, VALIUM, LYSANXIA, SERESTA, LEXOMIL, bromazepam (N05BA).
 - 4,60% sont des suppléments minéraux avec MAGNE B6, MAG2 (A12CC), DIFFU K (A12BA), RUBOZINC (A12CB) et CALCIDIA (A12AA).

- 3,25% sont des antiinfectieux et antiseptiques à usage gynécologique (G01) avec MONAZOL ovule, GYNOPEVARYL LP ovule, FLAGYL ovule, GYNOPURA LP ovule, econazole ovule (G01AF).
- 2,49% sont des vasculoprotecteurs (C05) avec DAFLON, CIRKAN, diosmine (C05CA).
- 2,11% sont des médicaments du diabète (A10) avec NOVORAPID FLEXPEN, HUMALOG KWIKPEN (A10AB), LEVEMIR, LANTUS SOLOSTAR (A10AE) et INSULATARD FLEXPEN, UMULINE NPH KWIKPEN (A10AC).
- 1,74% sont des antifongiques à usage topique (D01) avec MONAZOL crème, PEVARYL crème, GYNOPURA crème, econazole poudre et crème, FAZOL émulsion (D01AC).
- 1,36% sont des médicaments de la constipation (A06) avec lactulose, DUPHALAC, FORLAX, TRANSIPEG (A06AD) et MICROLAX (A06AG).
- 0,75% sont des médicaments des désordres fonctionnels gastro-intestinaux (A03) avec PRIMPERAN, métoclopramide (A03FA), DEBRIDAT (A03AA) et POLYSYLANE, SPASFON solution injectable (A03AX).
- 0,30% sont des antithrombotiques (B01) avec LOVENOX (B01AB) et ASPIRINE PROTECT (B01AC).
- 0,23% sont des vitamines (A11) avec DEDROGYL, UN-ALFA (A11CC) et vitamine B6 (A11HA).
- 0,08% sont des antiinflammatoires et antirhumatismaux (M01) avec BIPROFENID LP (M01AE).
- Les médicaments non classés dans ces sous classes constituent 12,45% des médicaments hors AMM safe avec, par exemple : LEVOTHYROX tous dosages, VENTOLINE, MIFLONIL, FORADIL, SINGULAIR, BRICANYL, SMECTA, IMODIUM, DIPROSONE, OSMOGEL, BEPANTHEN, DEXERYL, ACTIVIR, ZELITREX, ALDOMET, SELOKEN LP, DONORMYL, AZYTER, CORTANCYL, SOLUPRED, CELESTENE *per os*, hydrocortisone, DECAN, Vitamine K1, substituts nicotiniques, acétylcystéine, VAXIGRIP, BRONCHOKOD, NASONEX...

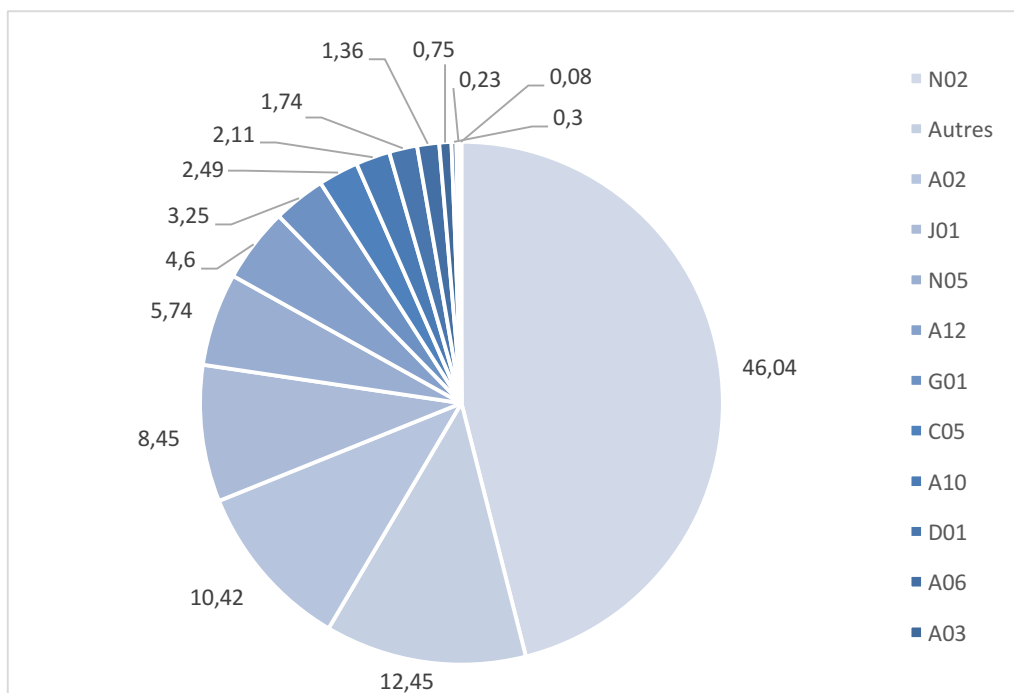


Figure 8 : Graphique représentant la proportion de médicaments hors AMM sûr (en %)

- Les médicaments hors AMM risqué (Figure 9) :
 - 19,75% de ces médicaments sont des vasculoprotecteurs (C05) avec principalement (C05AX) avec PROCTOLOG crème et suppositoire, TITANOREINE crème et suppositoire, ainsi que CYCLO 3 FORT (C05CX), SEDORRHOIDE (C05AD), GINKOR FORT (C05CA) et HEMOCLAR (C05BA).
 - 11,52% sont des antithrombotiques (B01) avec LOVENOX, héparine, CALCIPARINE (B01AB) et COUMADINE (B01AA).
 - 11,14% sont des inhibiteurs calciques (C08) avec AMLOR, ADALATE, ADALATE LP, LOXEN *per os*, LOXEN LP (C08CA).
 - 10,63% sont des analgésiques (N02) avec ACUPAN (N02BG), nalbuphine (N02AF), CODOLIPRANE, DAFALGAN CODEINE (N02BE), tramadol (N02AX) et zolmitriptan (N02CC).
 - 10,13% sont des médicaments des troubles fonctionnels gastro-intestinaux (A03) avec majoritairement DEBRIDAT, trimébutine (A03AA) et MOTILIUM, dompéridone, BIPERIDYS, PRIMPERAN (A03FA).
 - 6,08% sont des médicaments des troubles musculo-squelettiques (M09) avec EXTRANASE (M09AB).

- 5,82% sont des antiinfectieux généraux à usage systémique (J01) avec AUGMENTIN (J01CR), ROCEPHINE (J01DD), RULID (J01FA), gentamicine, GENTALLINE (J01GB), MONURIL (J01XX), CIFLOX (J01MA) et DALACINE (J01FF).
- 4,3% sont des médicaments de la constipation (A06) avec LANSOYL (A06AA), suppositoires à la glycérine (A06AX) et TRANSULOSE (A06AD).
- 3,92% sont des médicaments des troubles de l'acidité avec en majorité lansoprazole, INEXIUM, ésomeprazole, pantoprazole, INIPOMP (A02BC) et PHOSPHALUGEL (A02AB).
- 1,77% de ces médicaments qui sont des préparations antianémiques (B03) avec VENOFER (B03AC).
- 1,39% sont des psycholeptiques (N05) avec EUPHYTOSE (N05CM) et DROPERIDOL (N05AD).
- 0,89% sont des antifongiques à usage topique (D01) avec MYCOSTER crème (D01AE) et LOMEXIN crème (D01AC).
- 0,63% sont des antiinfectieux et antiseptiques à usage gynécologique (G01) avec LOMEXIN capsule molle (G01AF) et POLYGYNAX capsule molle (G01AA).
- 0,13% sont des médicaments du diabète (A10) avec metformine (A10BA).
- 0,13% sont des antiinflammatoires et antirhumatismaux (M01) avec ibuprofène (M01AE).
- 11,77% des médicaments hors AMM risqué sont des médicaments non répertoriés dans ces sous-classes. On peut citer SEROPLEX, ZOLOFT, TRANDATE, ALTEISDUO, betahistine, ANDROCUR, CLOMID, AERIUS, KESTIN, XYZALL, cetirizine, ZALERG, CLARITYNE, VIRLIX, ZADITEN, YSOMEGA, VOGALENE, ZOPHREN, ACTISOUFRE, PENTASA, HOMEOPTIC, LYSOPAINE, produits de contraste, ULTRA-LEVURE...

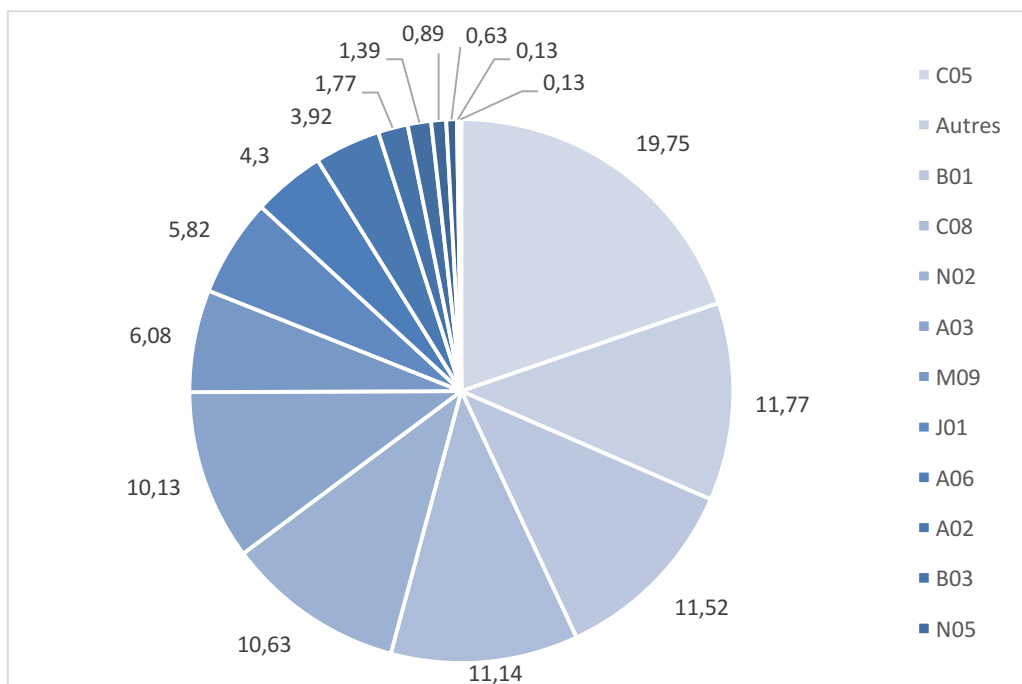


Figure 9 : Graphique représentant la proportion de médicaments hors AMM risqué (en %)

- Les médicaments hors AMM contre-indiqué (Figure 10) :

- La grande majorité de cette catégorie est représentée par les anti-inflammatoires et antirhumatismaux (M01) à hauteur de 93,15% avec ibuprofène, BIPROFENID, CEBUTID, ketoprofène, PROFENID suppositoire (M01AE) et CELEBREX (M01AH).
- 4,03% sont des médicaments des troubles de l'acidité (A02) avec CYTOTEC (A02BB).
- 1,2% sont des médicaments gynécologiques (G02) avec NALADOR (G02AD).
- 0,4% sont des anti-infectieux à usage systémique (J01) avec OFLOCET (J01MA).
- Les médicaments non classés dans ces sous-classes constituent 1,21% des médicaments hors AMM contre-indiqués et sont : VOLTARENE EMULGEL, DECAPEPTYL, COLTRAMYL.

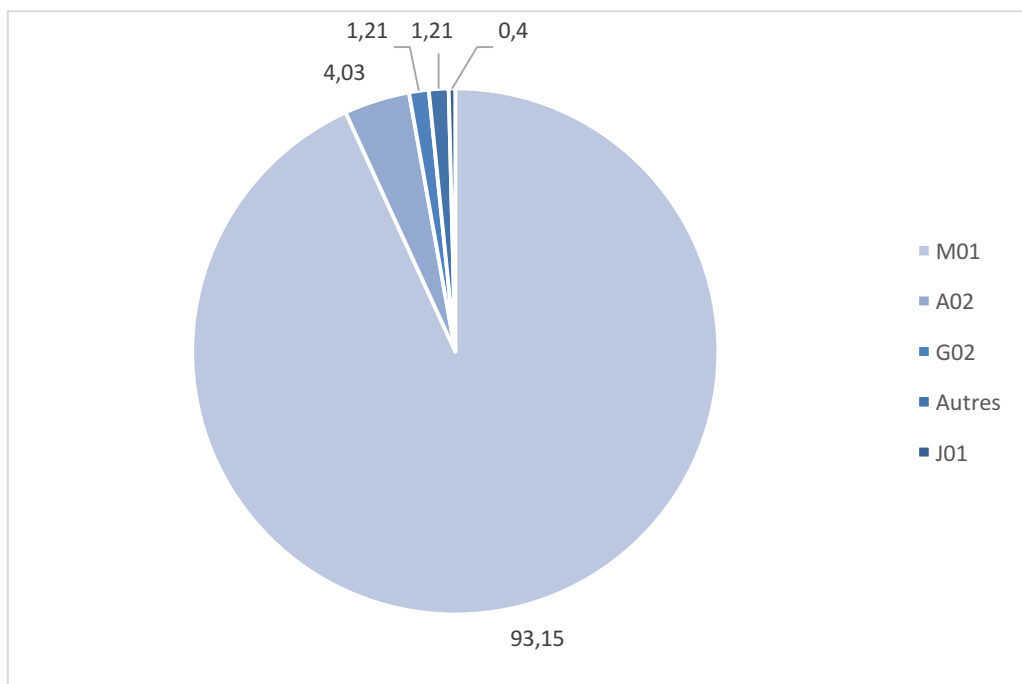


Figure 10 : Graphique représentant la proportion de médicaments hors AMM contre-indiqué (en %)

VII.4. Issue des grossesses

Les grossesses ont duré en moyenne $37,7 \pm 1,3$ semaines. La plus courte ayant duré 32,3 semaines et la plus longue 40,3 semaines. 394 des femmes incluses ont eu une grossesse mono-fœtale et 3 gémellaires bichoriales biamniotiques. Au total, nous recensons 400 naissances réparties de la façon suivante : 191 filles et 209 garçons.

Il y a eu 268 accouchements (67,51%) par voie basse dont 2 en siège. Concernant les autres, il y a eu 51 accouchements par césarienne programmée, 50 par voie instrumentale, 1 par voie instrumentale puis césarienne et 27 par césarienne en urgence. Par la suite, il y a eu 9 transferts pour des raisons diverses : 3 pour suspicion d'infection materno-fœtale, 2 pour retard de croissance intra-utérine, 1 pour cause d'hypercalcémie, 1 pour cause d'hypoglycémie néonatale, 1 pour malformation et 1 pour prématurité.

Les examens à la naissance nous ont révélé les informations suivantes :

- Poids : en moyenne 3213,15g avec un minimum de 1190,00g et un maximum de 4505,00g.
- Taille : en moyenne 49,01cm avec un minimum de 38,00cm et un maximum de 54,50cm.

- Périmètre crânien : en moyenne 34,30cm avec un minimum de 24,5cm et un maximum de 38cm.
- APGAR : l'examen est répété à trois temps différents comme le montre le tableau suivant. A 5 minutes, tous les bébés ont un score supérieur ou égal à 7 et à 10 minutes, 399 nouveau-nés sur les 400 scorent à 10. (Tableau 7)

Score	Nombre de nouveau-nés		
	APGAR 1	APGAR 5	APGAR 10
1	1	0	0
2	0	0	0
3	2	0	0
4	1	0	0
5	8	0	0
6	3	0	0
7	3	1	0
8	24	4	1
9	19	3	0
10	339	392	399
Total	400	400	400

Tableau 7 : Score de l'APGAR des nouveau-nés

Lors des grossesses, on a constaté une anomalie du poids fœtal pour 26 fœtus soit 6,5% d'entre eux.

Comme dit précédemment, 38 anomalies fœtales ont été suspectées durant la grossesse. A la naissance, 5 nouveau-nés ont une malformation avérée, soit 1,25% des nouveau-nés :

- Retard de croissance intra-utérin, fémur court
- Utérus bicorne
- Pyelectasie bilatérale
- Duplication rénale, dilatation urétrale avec urétérocèle
- Syndactylie 3^{ème} et 4^{ème} doigts de la main gauche

Après analyse, ces malformations n'ont pas pu être reliées à la prise de médicaments pendant la grossesse.

VIII. Discussion

VIII.1. A propos des résultats

Les 397 femmes incluses dans cette étude ont au total consommé 3533 médicaments avec une moyenne de $8,84 \pm 5,3$ médicaments par femme. 198 molécules différentes sont renseignées. Les médicaments les plus administrés sont les médicaments des voies digestives et du métabolisme (25,16% des médicaments consommés), les médicaments du système nerveux (22,62%) et les médicaments du sang et des organes hématopoïétiques (18,11%).

Nous constatons que 66,88% des médicaments sont utilisés hors AMM : 37,5% sont classés hors AMM sûr, 22,36% hors AMM risqué et enfin 7,02% hors AMM contre-indiqué. Par conséquent, seulement 33,12% sont utilisés dans l'AMM.

Si nous nous attardons sur la consommation des médicaments contre-indiqués durant la grossesse, 93,15% de ceux-ci sont représentés par les anti-inflammatoires.

Au terme de cette étude, sur 400 naissances, 1,25% de nouveau-nés présentent une malformation.

En confrontant ces résultats aux études disponibles et décrites auparavant, nous constatons des résultats communs mais aussi des disparités. Tout d'abord, les classes de médicaments les plus retrouvées sont sensiblement identiques. Dans la précédente étude française, les médicaments du fer et les analgésiques sont aussi majoritairement retrouvés. Concernant les médicaments prescrits hors AMM, le misoprostol est également cité dans l'étude allemande.

A propos des différences de résultats, le taux de médicaments consommés hors AMM est fluctuant selon les études. Pour rappel, 9,2% des médicaments administrés dans l'étude en Oklahoma appartenaient à cette catégorie contre 83% dans celle issue de l'hôpital de Liverpool et 66,88% dans la nôtre. Ce contraste peut s'expliquer par l'utilisation de classifications différentes comme le montre l'étude récente comparant l'utilisation des médicaments lors de la grossesse dans les différents pays européens.

En Oklahoma, les médicaments sont seulement répartis entre deux catégories « dans l'AMM » ou « hors AMM » alors qu'à Liverpool, il existe des sous-catégories concernant les médicaments groupés en dehors de l'AMM. En effet, ils sont divisés comme suit : 24% hors AMM sûre, 43% hors AMM contre-indiqué et 16% hors AMM à haut risque. De plus, les références utilisées ne sont pas identiques selon les études. Afin de répartir les

médicaments dans l'étude de Liverpool, sont utilisés les RCP et le *British National Formulary* et le guide *Drugs in Pregnancy and Lactation* de Briggs *et al.* ; dans l'étude européenne sont utilisées plusieurs classifications de médicaments pendant la grossesse alors que nous n'avons utilisé que les RCP. Cette différence est fondamentale pour la classification des médicaments car il existe des incohérences, qui seront développées ultérieurement, entre les données issues des RCP et les données acquises de la littérature.

Il est ainsi difficile de comparer différentes études ayant utilisé des classifications différentes ainsi que des données de référence et de la littérature disparates. (73–75,77)

VIII.2. A propos de la méthodologie

Tout d'abord, il existe très probablement un biais de mémorisation de la part des participantes car les informations sont en partie collectées *a posteriori*. En effet, lors du « face à face », sont renseignées les données concernant les médicaments consommés avec le nom, le dosage, la posologie, la durée et le trimestre d'exposition. Or, nous notons de nombreuses imprécisions voire l'absence des données demandées. Le trimestre d'exposition est rarement renseigné. Néanmoins, lorsque l'information était présente, elle a été utilisée afin de classer les médicaments dans l'AMM ou en dehors si lesdits médicaments changeaient de catégorie selon le trimestre d'exposition. Au total, les résultats ne peuvent être analysés selon le trimestre d'exposition.

De plus, il existe un biais de recrutement car l'inclusion dans la cohorte Néhavi est basée sur l'adhésion volontaire de la patiente. Cette demande se faisant dans les jours suivants l'accouchement, elle est donc dépendante du déroulement de la grossesse et *a fortiori* de son issue. Ceci peut expliquer le faible taux constaté, 1,25%, de malformations. Rappelons qu'en théorie, ce taux est environ de 2 à 3%. De même, cette hypothèse est confirmée par les résultats du score de l'APGAR pour lequel tous les nouveau-nés ont un score au dessus de 7 à 5 minutes et 399 des 400 enfants ont le score maximal à 10 minutes. De plus, s'ajoutent à ceci d'autres raisons de refus de participation, comme le problème de la barrière de la langue, le manque de temps des ARC pour s'entretenir avec toutes les femmes ayant accouché dans les trois maternités concernées, la sortie prématurée de la mère, l'absence du tuteur ou du père pour la prise de décision, le refus d'une tierce personne ou encore la non-motivation de la mère pour diverses raisons

(baby blues, inquiétude pour la santé du nouveau-né, étude considérée comme trop contraignante ou indiscreète).

Ensuite, nous observons l'absence de certaines classes thérapeutiques de médicaments consommés par ces femmes, notamment les antiépileptiques, dont l'utilisation de certains est aujourd'hui très controversée durant la grossesse. Ceci peut provenir du biais de recrutement et engendre alors un biais de sous-estimation du risque médicamenteux.

Enfin, n'ayant seulement utilisé, pour classer ces médicaments, que les RCP, nous nous sommes placés du point de vue réglementaire. Cette position a certainement généré un biais de surestimation du risque. En effet, ceux-ci subissent des modifications à un rythme plus lent que les données de la littérature.

Lorsque nous comparons les libellés du RCP et du CRAT, des disparités sont observées quant à la possible utilisation de ces dits médicaments lors de cette période. Les femmes enceintes étant régulièrement sujettes aux infections urinaires, considérons tout d'abord MONURIL. D'après son RCP, il est inscrit que « les monodoses ne sont pas adaptées à la prise en charge des infections urinaires de la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet toxique sur la reproduction. Il existe de nombreuses données d'efficacité de la fosfomycine utilisée au cours de la grossesse. Cependant, seul un nombre limité de données de sécurité chez la femme enceinte est disponible et n'indique aucun effet malformatif ou fœtotoxique de la fosfomycine. ». Or, d'après le CRAT, il est stipulé qu'en raison de « son intérêt thérapeutique, l'utilisation de la fosfomycine (MONURIL) est possible quel que soit le terme de la grossesse et la voie d'administration. ». De plus, d'après les nouvelles recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), la fosfomycine est l'antibiotique de première intention dans le traitement probabiliste lors de la grossesse. Ainsi, nous avons classé MONURIL dans la catégorie hors AMM sûr en utilisant le RCP alors que d'autres sources nous permettraient de le classer dans l'AMM. (82–84)

Ce constat est également fait sur d'autres médicaments comme les anti hémorroïdaires, fréquemment prescrits chez la femme enceinte. Nous retrouvons dans l'étude l'emploi de TITANOREINE dont le RCP indique que « l'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant la grossesse. ». De même, CYCLO3 est dit « à utiliser avec prudence, faute de données cliniques exploitables. » ; DAFLON dont il est précisé que « des études expérimentales réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet

tératogène. Par ailleurs, dans l'espèce humaine, aucun effet néfaste n'a été rapporté à ce jour. » ; diosmine dont l'usage est possible si nécessaire et enfin CIRKAN dont l'utilisation est possible. Face à ces restrictions issues du RCP, nous retrouvons dans le CRAT d'autres informations : tous les médicaments cités précédemment font partie des spécialités locales ou des veinotoniques recommandés lors de crise hémorroïdaire chez la femme enceinte. Ici aussi, nous avons classé ces spécialités, selon leurs RCP dans les catégories hors AMM sûr ou risqué alors que d'après le CRAT, leur utilisation est possible. (85–90)

Au total, un certain nombre de médicaments classés ici hors AMM sûr voire risqué sont considérés dans l'AMM d'après l'une des sources de référence française en matière de prescription durant la grossesse. Ce décalage provient du caractère peu, voire mal informatif de certains RCP qui ne sont modifiés que rarement par le fabricant à cause de démarches parfois longues et coûteuses.

VIII.3. Synthèse et perspectives

Avec cette étude, nous constatons que les RCP ne sont pas toujours en adéquation avec les données disponibles sur les médicaments d'après d'autres éléments scientifiques de référence. Nous pouvons citer, comme dit précédemment les médicaments anti hémorroïdaires, la fosfomycine, ...

En avril 2011, une évaluation des informations des RCP de l'EMA a d'ailleurs été faite. En classant les médicaments selon les données concernant la grossesse, on remarque deux catégories : les médicaments avec des données conclusives et les médicaments avec des données ambiguës ne permettant pas d'avoir d'informations claires sur leur utilisation pendant la grossesse. Il est expliqué que sur 534 RCP étudiés, 67,6% disent qu'il n'y a pas d'expérience clinique durant la grossesse et 57% de ces RCP fournissent des informations ambiguës. (91)

Certains RCP nécessiteraient alors des réévaluations et des modifications au vu des retours sur la consommation de ces médicaments lors de la grossesse.

Au total, un grand nombre des médicaments consommés lors de la grossesse sont utilisés en dehors de l'AMM d'après les données de référence et leur prescription nécessite donc un encadrement renforcé comme le prévoit la loi. Le prescripteur doit alors respecter à la lettre la démarche lors de l'élaboration de ses ordonnances. Pour

rappel (cf. la sous-partie « *encadrement juridique du hors AMM* »), le médecin ne peut effectuer cette prescription qu'en l'absence d'alternative médicamenteuse disposant d'une AMM ou d'une ATU. Il doit également apporter une évaluation du caractère indispensable de cette utilisation, au regard des données acquises par la science ; porter la mention au dossier médical de la patiente et informer celle-ci que la prescription de la spécialité pharmaceutique n'est pas conforme à son autorisation de mise sur le marché, de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament. Enfin, il devra porter sur l'ordonnance la mention : « Prescription hors autorisation de mise sur le marché ».

L'information à donner à la patiente est primordiale du fait que la population actuelle évolue et devient de plus en plus procédurière par le développement d'associations de patients ou l'exposition dans les médias d'affaires médicales pouvant faire jurisprudence.

Dans ces médicaments utilisés hors AMM, certains sont utilisés pour l'indication décrite dans le RCP mais d'autres le sont pour des indications propres à la grossesse.

Tout d'abord, DONORMYL (doxylamine) est un antihistaminique non remboursé, indiqué dans l'insomnie occasionnelle chez l'adulte. Son utilisation est possible au cours de la grossesse, d'après son RCP. Or, il peut être utilisé pour une autre indication lors de cette période. Au Canada et aux Etats-Unis, des spécialités à base de doxylamine ont une AMM dans les nausées et vomissements de la grossesse (respectivement DICLEGIS et DICLECTIN, contiennent de la doxylamine en association à la pyridoxine), contrairement à la France. Cette molécule est l'antiémétique le mieux connu en début de grossesse. Le CRAT décrit également son utilisation possible à la posologie de 20mg le soir (soit 2 cps), 10mg le matin (1cp), à renouveler si nécessaire l'après-midi. (92–95)

Ensuite, la prescription d'ADALATE (nifédipine) et de LOXEN *per os* (nicardipine) est courante, d'après l'étude, durant le troisième trimestre de la grossesse. Ces spécialités sont indiquées dans le traitement de l'HTA. Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser LOXEN *per os* pendant la grossesse et ADALATE ne doit pas non plus être utilisée sauf si l'état clinique de la patiente le nécessite, d'après leurs RCP respectifs. Cependant, d'après les recommandations du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), les inhibiteurs calciques apparaissent comme l'un des traitements tocolytiques utilisables en première intention. Ce rapport démontre également qu'ils présentent une sécurité supérieure par rapport

aux bêtamimétiques (SALBUMOL), qui eux, ont l'AMM. Précisons que LOXEN en solution injectable est, quant à lui, indiqué dans la prééclampsie sévère. (96–101)

De même, les spécialités contenant de l'acide acétylsalicylique comme ASPEGIC 100mg nourrisson et ASPIRINE PROTECT 100mg sont renseignées dans l'étude pour une indication toute autre que celle des RCP. A ce dosage faible, cette molécule est utilisée pour ses propriétés antiagrégantes. Dans le cadre de la grossesse, on la retrouve pour ces effets mais hors AMM dans les recommandations de l'HAS afin de traiter préventivement les femmes à haut risque de prééclampsie. D'après une analyse du CNGOF, son administration permettrait de réduire de 10% le risque de prééclampsie. Même s'il n'y a pas d'augmentation significative du risque hémorragique, il est précisé que son utilisation doit être réservée aux patientes présentant un risque élevé de prééclampsie et donc, pour les cas suivants : antécédents de prééclampsie sévère et précoce, de HELLP syndrome (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count*), de retard de croissance intra-utérin sévère et précoce, antécédents personnels de syndrome des anticorps anti-phospholipides. (102–105)

Enfin, CYTOTEC (misoprostol), est également une spécialité utilisée en dehors de son indication et sera développée ultérieurement.

Enfin, attardons-nous sur certains médicaments contre-indiqués pendant la grossesse renseignés dans l'étude. Tout d'abord, les AINS ont été retrouvés majoritairement sous la forme orale (ibuprofène, PROFENID, BI-PROFENID, CEBUTID, kétoprofène LP, CELEBREX) mais aussi pour la voie locale (VOLTARENE emulgel). Rappelons que d'après leur RCP, leur consommation « ne doit être envisagée que si nécessaire » jusqu'à 12 SA. Entre 12 et 24 SA, « une prise brève ne doit être envisagée que si nécessaire et une prise prolongée est fortement déconseillée. » Puis elle est contre-indiquée à partir du 6^{ème} mois de la grossesse. Le CRAT tolère l'utilisation de la forme collyre en raison des faibles quantités utilisées. Cependant, les RCP des collyres contenant des AINS contre indiquent leur utilisation dès le 6^e mois de la grossesse (rubriques « contre-indication » et « fertilité, grossesse et allaitement »).

Les AINS inhibent la synthèse des prostaglandines fœtales et maternelles avec pour conséquences un risque de fermeture prématurée du canal artériel, pouvant entraîner une insuffisance cardiaque fœtale, une atteinte de l'arbre vasculaire pulmonaire... et une atteinte de la fonction rénale fœtale, pouvant entraîner une insuffisance rénale (avec oligoamnios voire anamnios), parfois irréversible. Cette toxicité est majorée par une

durée de prise longue et l'approche du terme. Des accidents aigus peuvent survenir avec des prises très brèves à l'approche du terme.

Néanmoins, l'exposition aux AINS avant 24 SA, en particulier en prises chroniques, devrait être évitée car l'appareil cardio-pulmonaire et la fonction rénale du futur bébé sont en place dès l'organogenèse. (106–110)

Ces données sont en théorie acquises par les professionnels de santé mais le chef de file des AINS, l'ibuprofène, étant disponible sans prescription, a une place de choix dans les « trousse à pharmacie » des français et dans le phénomène d'automédication. Cette pratique courante de l'automédication peut avoir des conséquences préjudiciables. Le grand public considère les médicaments OTC, parce qu'ils sont en vente libre et non remboursés, comme inoffensifs. Afin de lutter contre l'automédication, il serait judicieux de sensibiliser les femmes enceintes et de leur conseiller de consulter un professionnel de santé.

Nous retrouvons également la consommation de CYTOTEC (misoprostol), par certaines femmes durant le 3^{ème} trimestre de grossesse lorsque le trimestre d'exposition a été renseigné. En théorie, cette spécialité est indiquée, d'après son RCP, dans le « traitement de l'ulcère gastrique ou duodéal évolutif, le traitement des lésions gastroduodénales induites par les AINS [...] et le traitement préventif des lésions gastriques et duodénales et des complications gastroduodénales graves induites par les AINS [...] ». Il est par ailleurs stipulé que « CYTOTEC est destiné à la voie orale uniquement et ne doit pas être administré par toute autre voie d'administration ». Dans ces cas, le CYTOTEC a probablement été utilisé dans le déclenchement artificiel du travail pour sa puissante activité contractile sur le muscle utérin. Cependant, dans cette indication, il ne fait pas partie des recommandations de l'HAS : « Le misoprostol (prostaglandine E1) n'a pas d'AMM pour le déclenchement artificiel du travail. Des études réalisées avec des faibles doses de misoprostol paraissent montrer une efficacité et une tolérance comparables à celles des prostaglandines E2. Son utilisation dans cette indication doit être réservée à des essais randomisés de puissance suffisante pour en évaluer le ratio bénéfices/risques. ». Toujours d'après ces recommandations, d'autres molécules sont à privilégier comme l'ocytocine (SYNTOCINON) et les prostaglandines E2 (dinoprostone : PROSTINE E2, PROPESS). Ces molécules ont l'AMM dans l'induction du travail comme le stipule leurs RCP respectifs et sont par conséquent des alternatives au CYTOTEC. D'après la loi sur l'encadrement de la pratique du hors AMM,

l'utilisation du CYTOTEC dans cette indication hors AMM n'est donc pas légitime. (111–116)

L'utilisation de médicaments lors de la grossesse est presque inévitable, qu'ils soient dans l'AMM ou en dehors. De par les effets recensés concernant l'utilisation du valproate de sodium et ses dérivés lors de la grossesse, a été publié au Journal Officiel, l'arrêté du 5 mai 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits. Les produits concernés sont ceux ayant des effets tératogènes ou fœtotoxiques mentionnés dans le RCP et nécessitant que les femmes soient informées, pour ne pas les consommer, avant ou pendant la grossesse, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique. Trois types de pictogrammes sont décrits (117):

- Un triangle rouge dans lequel se trouve une femme enceinte en noir avec la mention « NOM DE LA SPECIALITE + GROSSESSE = DANGER » et où figure le message suivant : « Ne pas utiliser chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer ou enceintes, sauf en cas d'échec des autres traitements ». (Figure 5)

Ce pictogramme est apposé sur le conditionnement extérieur des spécialités à base de valproate de sodium et dérivés depuis la publication du décret n°2017-550 du 14 avril 2017 modifiant l'article R5121-139 du CSP. (118)

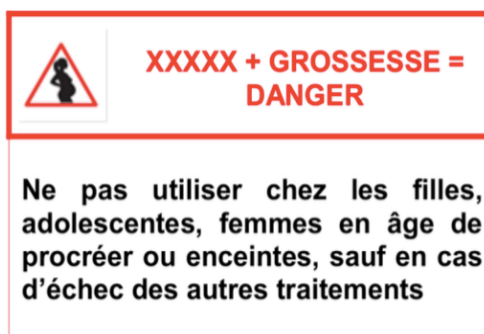


Figure 11 : Pictogramme apposé sur les spécialités à base de valproate de sodium et dérivés

- Un triangle rouge dans lequel se trouve une femme enceinte en noir avec la mention « NOM DE LA SPECIALITE + GROSSESSE = DANGER » et où figure le message suivant : « Ne pas utiliser chez [mentionner les personnes concernées] sauf en l'absence d'alternative thérapeutique ». (Figure 6)

Les personnes concernées par le message sont mentionnées par le titulaire de l'AMM, conformément au RCP, parmi les possibilités suivantes :

- L'adolescente ou la femme en âge de procréer et sans contraception efficace
- La femme enceinte
- La femme enceinte à compter du [X] mois de grossesse



Figure 12 : Pictogramme apposé sur les spécialités concernées

- Un rond rouge barré dans lequel se trouve une femme enceinte en noir avec la mention « NOM DE LA SPECIALITE + GROSSESSE = INTERDIT » et où figure le message suivant : « Ne pas utiliser chez [mentionner les personnes concernées] ». (Figure 7)

Les personnes concernées par le message sont mentionnées par le titulaire de l'AMM, conformément au RCP, parmi les possibilités suivantes :

- L'adolescente ou la femme en âge de procréer et sans contraception efficace
- La femme enceinte
- La femme enceinte à compter du [X] mois de grossesse



Figure 13 : Pictogramme apposé sur les spécialités concernées

Face à toutes ces informations, il est primordial d'avoir un retour d'expérience sur la consommation de spécialités pendant la grossesse indiquant pour chaque médicament administré toutes les données nécessaires : dosage, posologie, durée d'administration, voie d'administration ainsi que le trimestre d'exposition et l'issue de la grossesse. Cette dernière information est capitale. Que l'exposition à un médicament entraîne ou non des conséquences morphologiques ou fonctionnelles sur le nouveau-né est un renseignement essentiel pour faire évoluer les données disponibles sur l'utilisation des médicaments durant la grossesse.

Ainsi, sur le même modèle que les notifications d'apparition d'effet indésirable diffusées par les CRPV et utilisées par les professionnels de santé et les patients, il serait intéressant de déclarer toute administration de médicament lors de la grossesse, quelles que soient les conséquences de cette exposition. L'absence d'apparition d'effet indésirable est aussi une information. Elle permettrait de faire évoluer les données scientifiques disponibles et *a fortiori* les RCP.

Conclusion

Toute femme enceinte peut être confrontée à une prise médicamenteuse. Le risque à l'égard de l'embryon ou du fœtus ne doit pas être négligé : le rapport bénéfice/risque doit être favorable à la future maman ainsi qu'au fœtus.

Lors de la prescription ou de la délivrance de traitements, le professionnel de santé s'appuie sur des données de référence. Les rubriques « grossesse et allaitement » et « sécurité préclinique » des RCP doivent être consultées. Malheureusement, elles sont parfois peu ou mal informatives. Face à ce déficit, d'autres données scientifiques existent. Le praticien peut alors consulter les recommandations de l'HAS, le CRAT ou encore contacter un CRPV afin de valider sa prescription.

En utilisant ces informations, le prescripteur a couramment recours à la pratique du hors AMM. L'article L5121-12-1 du CSP permet d'encadrer ces prescriptions afin de le protéger, ainsi que la patiente, s'il remplit les conditions de prescription décrites.

Malgré l'utilisation de ces informations et des précautions prises par les professionnels de santé, certaines femmes enceintes consomment des médicaments contre-indiqués lors de cette période. Ces spécialités peuvent être des médicaments OTC ou à prescription obligatoire. Il est primordial, pendant la grossesse, de limiter l'automédication et de respecter les conditions de prescription décrites dans la loi encadrant la pratique du hors AMM.

Toute utilisation de médicaments lors de la grossesse devrait, enfin, être déclarée auprès des CRPV. Que l'issue de la grossesse soit impactée ou non par une prise médicamenteuse, le recueil de ces informations contribue à une meilleure connaissance des médicaments utilisés chez la femme enceinte. Ce processus permettrait alors de compléter les données scientifiques disponibles et de faire évoluer les RCP et ainsi, de limiter le nombre de scandale comme celui lié à la consommation de thalidomide dans le passé ou plus récemment, celui lié à la prise d'acide valproïque et de ses dérivés au cours de la grossesse.

Le pharmacien d'officine, ayant le monopole reconnu de la délivrance des médicaments, a alors un rôle primordial dans l'accompagnement de ces femmes lors de la grossesse, de par son expertise, son rôle de conseil et sa disponibilité.

Références bibliographiques

1. Langman J, Sadler T-W. Embryologie médicale. 7ème édit. Editions Pradel, editor. 2003. 531 p.
2. Cochard LR., Netter FH (1906-1991)., Louryan S. Atlas d'embryologie humaine de Netter. De Boeck; 2015.
3. Embryology.ch. Embryogenèse [Internet]. [cited 2017 Mar 30]. Available from: <http://www.embryology.ch/genericpages/moduleembryofr.html>
4. Pillon F, Marinier F. Guide de prescription chez la femme enceinte. 2ème édit. VG Editions, editor. 2012. 118 p.
5. Larsen W-J, Schoenwolf, Bleyl, Brauer, Francis-West. Embryologie humaine. 3ème édit. De Boeck, editor. 2011. 694 p.
6. Evain-Brion D, Malassiné A. Le placenta humain. Lavoisier, editor. 2010. 198 p.
7. Langman J, Sadler T-W. Embryologie médicale. 6th ed. Pradel, editor. 2000.
8. Académie Nationale de Médecine. Le passage transplacentaire des médicaments [Internet]. [cited 2017 May 21]. Available from: <http://www.academie-medecine.fr/publication100036020/>
9. eVidal. Médicaments et grossesse [Internet]. [cited 2016 Feb 1]. Available from: <http://www.evidal.fr.ezproxy.unilim.fr/showReco.html?recold=2585>
10. CRAT. Médicaments et grossesse. 2014;2012–3.
11. Réseau DES France. Conséquences de l'exposition au DISTILBENE® [Internet]. [cited 2017 May 12]. Available from: <http://www.des-france.org/distilbene/consequences.php>
12. Collège de la médecine générale, ANSM. Médicaments et grossesse. 2017; Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/182f124ffe26d323fc0e7833682de9da.pdf
13. Code de la Santé Publique. Article L5111-2 [Internet]. [cited 2017 Mar 21]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689868&dateTexte=20120907>
14. Couty E, Lesueur T. Les assises du médicament - Rapport de synthèse. 2011 [cited 2017 Mar 15];15–9. Available from: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_de_synthese_des_assises_du_medicament-

4.pdf

15. Trouvin J-H. L'évolution de l'expertise sur le médicament. Les Trib la santé [Internet]. 2010 [cited 2017 Mar 21];27(2):61. Available from: <http://www.cairn.info/revue-les-tribunes-de-la-sante-2010-2-page-61.htm>
16. ANSM. L'AMM et le parcours du médicament [Internet]. [cited 2016 Feb 2]. Available from: [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/0)
17. Urfalino P. L'Autorisation de Mise sur le Marché du médicament : une décision administrative à la fois sanitaire et économique. Rev Fr Aff Soc [Internet]. 2001 Apr [cited 2017 Mar 21];85–90. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0038029600001047>
18. Conseil de la Communauté Economique Européenne. Directive 65/65/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques. J Off [Internet]. OPOCE; 1965 [cited 2017 Mar 21];22:369–73. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:31965L0065>
19. Parlement Européen, Conseil de l'Union Européenne. Directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [Internet]. [cited 2016 Feb 2]. Available from: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_fr.pdf
20. Code de la Santé Publique. Article L5121-8 [Internet]. [cited 2016 Feb 2]. Available from: <http://legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000025104474&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20150917>
21. Parlement Européen, Conseil de l'Union Européenne. Directive 726/2004/CE établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments. J Off [Internet]. 2004 [cited 2017 Mar 23];L 136. Available from: http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_fr.pdf
22. Conseil des Communautés Européennes. Directive 75/318/CEE relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière

- d'essais de spécialités pharmaceutiques. J Off [Internet]. OPOCE; 1975 [cited 2017 Mar 21];L 147:1–12. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:31975L0318>
23. LEEM - Les entreprises du médicament. Comment se décide une autorisation de mise sur le marché ? [Internet]. [cited 2017 Mar 23]. Available from: <http://www.leem.org/article/comment-se-decide-une-autorisation-de-mise-sur-marche-0>
 24. Parlement Européen, Conseil de l'Union Européenne. Règlement N°536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE. J Off [Internet]. 2014 [cited 2017 Mar 21];L 158. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32014R0536&from=fr>
 25. LEEM - Les entreprises du médicament. La surveillance du médicament avant AMM [Internet]. [cited 2017 Mar 23]. Available from: <https://fr.scribd.com/document/46862415/La-surveillance-du-medicament-avant-AMM>
 26. LEEM - Les entreprises du médicament. Le développement préclinique ou la première évaluation [Internet]. [cited 2017 Mar 23]. Available from: <http://www.leem.org/article/developpement-preclinique-premiere-evaluation-0>
 27. LEEM - Les entreprises du médicament. Le développement clinique, prélude à la mise sur le marché [Internet]. [cited 2017 Mar 23]. Available from: <http://www.leem.org/article/developpement-clinique-prelude-mise-sur-marche-0>
 28. ANSM. Autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain [Internet]. [cited 2016 Feb 2]. Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ae1f0487eee12fc471179ecda8ccb21d.pdf
 29. Collectif Interassociatif Sur la Santé. Prise en charge des médicaments. Le Ciss [Internet]. 2016 [cited 2017 Mar 23];C.9.2:1–4. Available from: <http://www.leciss.org/sites/default/files/medicaments-prise-en-charge.pdf>
 30. ANSM. Surveillance des médicaments [Internet]. [cited 2017 Mar 21]. Available from: [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Surveillance-des-medicaments/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Surveillance-des-medicaments/(offset)/0)
 31. LEEM - Les entreprises du médicament. Plan de Gestion des Risques : une garantie supplémentaire de sécurité pour un suivi "sur mesure" des médicaments [Internet]. [cited 2017 Mar 24]. Available from:

<http://www.leem.org/actualite/11-01/plan-de-gestion-des-risques-une-garantie-supplementaire-de-securite-pour-un-suivi-su>

32. Laroche M-L, Batz A, Géniaux H, Féchant C, Merle L, Maison P. Pharmacovigilance in Europe: Place of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) in organisation and decisional processes. *Thérapie* [Internet]. 2016 Apr [cited 2017 May 20];71(2):161–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27080834>
33. Lepori J-C. Des médicaments utilisés en dehors des indications de l'autorisation de mise sur le marché [Internet]. [cited 2016 Feb 25]. Available from: <http://droit-medical.com/perspectives/variations/85-medicament-utilise-hors-amm>
34. Le Jeune C, Billon N, Dandon A, Berdaï D, Adgibi Y, Bergmann J-F, et al. Prescriptions hors-AMM : comment en pratique les identifier, les encadrer, informer et les suivre ? *Thérapie* [Internet]. EDP Sciences; 2013 Jul [cited 2017 Mar 3];68(4):225–31. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040595716309258>
35. Code de la Santé Publique. Article L1110-5 [Internet]. [cited 2017 Mar 23]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000031972245&dateTexte=&categorieLien=id>
36. Code de la Santé Publique. LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2016 Feb 3]. Available from: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025053440&categorieLien=id>
37. Code de la Santé Publique. Article L5121-12-1 [Internet]. [cited 2016 Feb 3]. Available from: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000026799209&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20130212&oldAction=rechercheCodeArticle>
38. Code de la Sécurité Sociale. Article L162-4 [Internet]. [cited 2016 Feb 26]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000031687276&dateTexte=&categorieLien=id>
39. Code de la Santé Publique. Article R4127-8 [Internet]. [cited 2017 Mar 23]. Available from:

- https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=E8E0644136119929823F0534A85513B8.tpdila17v_1?idArticle=LEGIARTI000025843565&cidTexte=LEGITEXT000006072665&categorieLien=id&dateTexte=
40. Code de la Santé Publique. Article R4127-40 [Internet]. [cited 2017 Mar 23]. Available from:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006912903&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20040808>
 41. Code pénal. Article 223-1 [Internet]. [cited 2016 Feb 3]. Available from:
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006070719&idArticle=LEGIARTI000006417769&dateTexte=&categorieLien=cid>
 42. Code pénal. Article 222-19 [Internet]. [cited 2016 Feb 3]. Available from:
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000024042643&cidTexte=LEGITEXT000006070719>
 43. Code pénal. Article 221-6 [Internet]. [cited 2016 Feb 3]. Available from:
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006070719&idArticle=LEGIARTI000006417580&dateTexte=20091206>
 44. Laude A. Prescription hors AMM : responsabilité au regard du risque accepté par le patient, dûment informé. le concours médical [Internet]. 2008 [cited 2016 Feb 3]; Tome 130:618–20. Available from:
<http://www.institutdroitsante.com/docs/leconcoursmedical.pdf>
 45. METGE. Les sept risques de la prescription hors AMM [Internet]. 2009 [cited 2017 Mar 23]. Available from:
<http://web.fdn.fr/~amagnouat/metge/spip.php?article102#nb2-5>
 46. Code de la Santé Publique. Article R4127-34 [Internet]. [cited 2017 Mar 23]. Available from:
https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=DE6E6198BB93E816791FF4D6D72A360D.tpdjo09v_3?idArticle=LEGIARTI000006912896&cidTexte=LEGITEXT000006072665
 47. Code de la Santé Publique. Article R4127-36 [Internet]. [cited 2017 Mar 23]. Available from:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006912898>
 48. Code de la Santé Publique. Article L1111-2 [Internet]. [cited 2017 Mar 23]. Available from:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006>

- 072665&idArticle=LEGIARTI000006685758&dateTexte=&categorieLien=cid
49. Code de la Santé Publique. Article L1111-3 [Internet]. [cited 2017 Mar 23]. Available from:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000031932506&dateTexte=&categorieLien=id>
50. Code de la Santé Publique. Article L1111-4 [Internet]. [cited 2017 Mar 23]. Available from:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006685767>
51. Code de la Santé Publique. Article L4124-6 [Internet]. [cited 2016 Feb 3]. Available from:
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006688757&cidTexte=LEGITEXT000006072665>
52. Code de la Santé Publique. Article R4235-48 [Internet]. [cited 2017 May 23]. Available from:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006913703&dateTexte=&categorieLien=cid>
53. Journal Officiel. Arrêté du 28 novembre 2016 relatif aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments dans les pharmacies d'officine, les pharmacies mutualistes et les pharmacies de secours minières, mentionnées à l'article L. 5121-5 du code de la santé publique [Internet]. 2016 [cited 2017 May 23]. Available from:
<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2016/11/28/AFSP1633476A/jo>
54. Code de la Santé Publique. Article R5132-3 [Internet]. [cited 2017 May 23]. Available from:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006915532&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20081204>
55. Code de la Santé Publique. Article R4235-61 [Internet]. [cited 2017 May 23]. Available from:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006913718&dateTexte=&categorieLien=cid>
56. Le Moniteur des pharmacies. Le refus de délivrance [Internet]. [cited 2017 May 23]. Available from: <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3053/le-refus-de-delivrance.html>
57. SCOTTI J-C. La responsabilité du pharmacien [Internet]. [cited 2017 May 23].

- Available from: http://www.scotti-avocat.fr/Publications/Responsabilite_du_pharmacien.html
58. enliberal.com. La responsabilité [Internet]. [cited 2017 May 23]. Available from: <http://www.enliberal.com/professions-medicales/les-pharmaciens/la-responsabilite-du-pharmacien>
 59. EUPATI. Populations particulières dans les études cliniques [Internet]. [cited 2017 Mar 21]. Available from: https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/populations-particulieres-dans-les-etudes-cliniques/#Etudes_cliniques_chez_des_femmes_enceintes
 60. ANSM. Essais cliniques : publication d'un nouveau règlement européen - Point d'Information [Internet]. [cited 2017 Mar 21]. Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Essais-cliniques-publication-d-un-nouveau-reglement-europeen-Point-d-Information>
 61. Shah S, van Geijn H. Managing the risks of off-licence prescribing in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2007 Feb [cited 2017 Mar 3];130(2):156–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17046143>
 62. Code de la Santé Publique. Article L1121-4 [Internet]. [cited 2017 Mar 30]. Available from: https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=C5DA113D13006FCC8C2307B388FF1FE9.tpdila11v_1?idArticle=LEGIARTI000006685833&cidTexte=LEGITEXT000006072665&categorieLien=id&dateTexte=20040810
 63. Inserm-ANRS. Essais thérapeutiques VIH. 2016.
 64. ANSM. Médicaments et grossesse [Internet]. [cited 2017 Mar 21]. Available from: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Medicaments-et-grossesse/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Medicaments-et-grossesse/(offset)/0)
 65. Abittan G; MB. Ces cotes qui n'ont plus la cote [Internet]. *Quebec Pharmacie*. 2008 [cited 2016 Feb 1]. p. 17–20. Available from: http://www.professionsante.ca/files/2009/11/QPharmacie_de_la_mere_mar08.pdf
 66. Kabore L. Etude du risque de toxicité lié aux prescriptions médicamenteuses chez les femmes enceintes à Ouagadougou [Internet]. [cited 2016 Feb 1]. Available from: http://www.memoireonline.com/01/12/5169/m_tude-du-risque-de-toxicite-lie-aux-prescriptions-medicamenteuses-chez-les-femmes-enceintes--O20.html
 67. Australian Government - Department of Health. Prescribing medicines in

- pregnancy database [Internet]. [cited 2017 May 19]. Available from:
<https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>
68. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Risk factors. In: Wilkins LW, editor. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. 8th Revise. p. 2144.
 69. FDA. *Drugs in pregnancy and lactation : improved benefit-risk information* [Internet]. [cited 2016 Feb 1]. Available from:
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/SmallBusinessAssistance/UCM431132.pdf>
 70. FDA. *Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling* [Internet]. [cited 2016 Feb 1]. Available from:
<https://www.federalregister.gov/articles/2014/12/04/2014-28241/content-and-format-of-labeling-for-human-prescription-drug-and-biological-products-requirements-for>
 71. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Definitions of pregnancy recommendations. In: Wilkins LW and, editor. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. 9th Revise. 2001. p. 1728.
 72. ANSM. *Evaluation et conduite à tenir* [Internet]. [cited 2016 Feb 1]. Available from: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Evaluation/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Evaluation/(offset)/1)
 73. Rayburn WF, Turnbull GL. Off-label drug prescribing on a state university obstetric service. *J Reprod Med* [Internet]. 1995 Mar [cited 2016 Feb 3];40(3):186–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7776301>
 74. Herring C, McManus A, Weeks A. Off-label prescribing during pregnancy in the UK: an analysis of 18,000 prescriptions in Liverpool Women’s Hospital. *Int J Pharm Pract* [Internet]. 2010 Aug [cited 2016 Feb 3];18(4):226–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20636674>
 75. Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2000 Nov 18 [cited 2017 Mar 3];356(9243):1735–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11095263>
 76. Ditsch N, Kümper C, Summerer-Moustaki M, Rückert S, Toth B, Lenhard M, et al. Off-label use in Germany - a current appraisal of gynaecologic university departments. *Eur J Med Res* [Internet]. 2011 Jan 27 [cited 2017 Mar 3];16(1):7–

12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21345764>
77. Trønnes JN, Lupattelli A, Nordeng H. Safety profile of medication used during pregnancy: results of a multinational European study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2017 Apr 27 [cited 2017 May 15]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28449197>
78. Aubard Y. Synopsis Néhavi.
79. Aubard Y. Note d'information finale Néhavi.
80. Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. Décision n°DR-2013-525 [Internet]. [cited 2017 May 22]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCnil.do?id=CNILTEXT000028268749>
81. Hellwig K, Haghikia A, Rockhoff M, Gold R. Multiple sclerosis and pregnancy: experience from a nationwide database in Germany. *Ther Adv Neurol Disord* [Internet]. 2012 Sep [cited 2017 May 3];5(5):247–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22973421>
82. ANSM. RCP - MONURIL 3 g, granulés pour solution buvable en sachet [Internet]. [cited 2017 May 29]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67951706&typedoc=R>
83. CRAT. Recommandations - Antiinfectieux urinaires [Internet]. [cited 2017 May 4]. Available from: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=27
84. Haute autorité de Santé. Recommandations - cystite aiguë de la femme enceinte [Internet]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2722927/fr/femme-enceinte-colonisation-urinaire-et-cystite#toc
85. ANSM. RCP - DAFLON 500 mg, comprimé pelliculé [Internet]. [cited 2017 May 29]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60491130&typedoc=R>
86. ANSM. RCP - CIRKAN A LA PREDNACINOLONE, suppositoire [Internet]. [cited 2017 May 29]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64228123&typedoc=R>
87. ANSM. RCP - DIOSMINE MYLAN 300 mg, comprimé pelliculé [Internet]. [cited 2017 May 29]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61567652&typedoc=R>
88. ANSM. RCP - TITANOREINE A LA LIDOCAINE 2 POUR CENT, crème [Internet]. [cited 2017 May 29]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61165034&typedoc=R>

89. ANSM. RCP - CYCLO 3 FORT, gélule [Internet]. [cited 2017 May 29]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63036376&typedoc=R>
90. CRAT. Recommandations - antihémorroïdaires [Internet]. [cited 2017 May 4]. Available from: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=861
91. Arguello B, Salgado TM, Fernandez-Llimos F. Assessing the information in the Summaries of Product Characteristics for the use of medicines in pregnancy and lactation. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2015;79(3):537–44. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4345964&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
92. ANSM. RCP DONORMYL® 15 mg comprimé pelliculé sécable [Internet]. [cited 2016 Feb 1]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=62382724&typedoc=R&ref=R0264655.htm>
93. canoe.ca. DICLECTIN® [Internet]. [cited 2017 May 12]. Available from: <http://sante.canoe.ca/drug/getdrug/diclectin>
94. Drugs.com. DICLEGIS® [Internet]. [cited 2017 May 12]. Available from: <https://www.drugs.com/pro/diclegis.html>
95. CRAT. Recommandations - doxylamine [Internet]. [cited 2017 May 12]. Available from: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=56
96. ANSM. RCP - ADALATE 10 mg, capsule [Internet]. [cited 2017 May 29]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62287112&typedoc=R>
97. ANSM. RCP - LOXEN 20 mg, comprimé sécable [Internet]. [cited 2017 May 29]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65984700&typedoc=R>
98. ANSM. RCP - LOXEN 10 mg/10 ml, solution injectable (I.V.) [Internet]. [cited 2017 May 29]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60718902&typedoc=R>
99. ANSM. RCP - SALBUMOL 0,5 mg/1 ml, solution injectable [Internet]. [cited 2017 May 29]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64205726&typedoc=R>
100. CNGOF. Recommandations - menace d'accouchement prématuré [Internet]. [cited 2017 May 12]. Available from: http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/PURPC_10.HTM

101. CNGOF. Etat des lieux et expertise sur l'utilisation hors AMM des inhibiteurs calciques en obstétrique. [cited 2017 May 12]; Available from: <http://www.cngof.fr/component/rsfiles/aperçu?path=Clinique%252FRPC%252FAVIS%2BD%2BEXPERTS%252FUtilisation%2Bhors%2BAMM%2Bdes%2Binhibiteurs%2Bcalciques%2Ben%2BObstetrique.pdf>
102. ANSM. RCP - ASPEGIC NOURRISSONS 100 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose [Internet]. [cited 2017 May 29]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66769394&typedoc=R>
103. ANSM. RCP - ASPIRINE PROTECT 100 mg, comprimé gastro-résistant [Internet]. [cited 2017 May 29]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61464022&typedoc=R>
104. CNGOF. Que rest-t-il des indications de l'aspirine en cours de grossesse ? 2010 [cited 2017 May 12]; Available from: http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2010_GO_039_clouqueur.pdf
105. Haute Autorité de Santé. Recommandations - bon usage des agents antiplaquettaires. [cited 2017 May 12]; Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/12irp06_reco_agents_antiplaquettares.pdf
106. ANSM. RCP - IBUPROFENE MYLAN CONSEIL 400 mg, comprimé pelliculé [Internet]. [cited 2017 May 29]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64594722&typedoc=R>
107. Schaefer C, Peters P, Miller R. Non-steroidal anti-inflammatory and rheumatic drugs. In: Elsevier, editor. Drugs during pregnancy and lactation : treatment options and risk assessment. Third. 2014. p. 41–5.
108. CRAT. Etat des connaissances sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens [Internet]. [cited 2017 May 9]. Available from: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=650
109. CRAT. Recommandations - anti-inflammatoires non stéroïdiens [Internet]. [cited 2017 May 9]. Available from: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=649
110. ANSM. Rappel : pas d'AINS dès le 6ème mois de grossesse [Internet]. [cited 2017 May 29]. Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Rappel-pas-d-AINS-des-le-6eme-mois-de-grossesse>

111. ANSM. RCP - CYTOTEC 200 microgrammes, comprimé sécable [Internet]. [cited 2017 May 29]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63557849&typedoc=R>
112. ANSM. RCP - PROPESS 10 mg, système de diffusion vaginal [Internet]. [cited 2017 May 29]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60297517&typedoc=R>
113. ANSM. RCP - PROSTINE E2 1 mg/3 g, gel vaginal [Internet]. [cited 2017 May 29]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60621264&typedoc=R>
114. ANSM. RCP - SYNTOCINON 5 U.I/1 ml, solution injectable en ampoule [Internet]. [cited 2017 May 29]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63355694&typedoc=R>
115. Haute Autorité de Santé. Recommandations - Déclenchement artificiel du travail à partir de 37 semaines d'aménorrhée. 2008 [cited 2017 May 9]; Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/declenchement_artificiel_du_travail_-_recommandations.pdf
116. Marret H, Simon E. Usage hors AMM d'un médicament en gynécologie obstétrique : l'exemple du misoprostol. La Lett du gynécologue [Internet]. 2014 [cited 2017 May 24];(389):38–42. Available from: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/21221.pdf>
117. Ministère des affaires sociales et de la santé. Arrêté du 5 mai 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits [Internet]. 2017 [cited 2017 May 15]. Available from: https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?numJO=0&dateJO=20170511&numTexte=125&pageDebut=&pageFin=
118. Code de la Santé Publique. Article R5121-139 [Internet]. [cited 2017 May 15]. Available from: https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=91C671D4A2DD3CB49B25281F9576F404.tpdila19v_2?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000034432960&dateTexte=20170515&categorieLien=id#LEGIARTI000034432960

Annexes

Annexe 1. Questions sélectionnées pour l'étude, issues du questionnaire standardisé pour la cohorte Néhavi	109
Annexe 2. Tableau distribuant les sous-classes ATC des médicaments consommés	122

Annexe 1. Questions sélectionnées pour l'étude, issues du questionnaire standardisé pour la cohorte Néhavi

Première partie : Questions portant sur le dossier médical

- Situation avant la grossesse

La mère a-t-elle des antécédents...

D'hypertension ?

- Non
- Oui, précisez :
 - HTA chronique
 - HTA pendant une grossesse antérieure uniquement

De diabète ?

- Non
- Oui, précisez :
 - Type 1 (insulinodépendant)
 - Type 2 (non insulinodépendant)
 - Diabète gestationnel (grossesses antérieures)

La mère a-t-elle d'autres antécédents médicaux ?

- Non
- Oui, précisez :

La mère a-t-elle d'autres antécédents de pathologies obstétricales ?

- Non
- Oui, précisez :

- Grossesse actuelle

La mère a-t-elle eu recours à l'assistance médicale à la procréation (AMP) ?

- Non
- Oui, précisez (*plusieurs choix possibles*) :
 - Simple stimulation de l'ovulation
 - Clomid
 - Autre, précisez :
 - Insémination Artificielle avec sperme du Conjoint
 - Insémination Artificielle avec sperme de Donneur
 - Fécondation In Vitro
 - Fécondation In Vitro avec micro-injection Stimulation simple
 - Don d'ovocytes
 - Autre, précisez :

Date estimée de début de grossesse : _____ / _____ / _____

De quel type de grossesse s'agit-il ?

- Monofœtale
- Gémellaire
- Triple
- Quadruple
- Quintuple

Combien d'enfants sont nés vivants ? ____

Si grossesse gémellaire veuillez compléter la partie grisée ci-dessous.

La mère a-t-elle eu un scanner pendant la grossesse (hors pelvimétrie) ?

- Non
- Oui

Si oui, veuillez compléter la partie grisée ci-dessous, sinon passez à la suite.

Combien ? _____

Utilisation de produits de contraste ?

- Non
- Oui

Si oui, veuillez renseigner le TABLEAU DES TRAITEMENTS de la mère.

Quelle(s) partie(s) du corps cela concernait ? (plusieurs réponses possibles)

- Tout le corps, à quel(s) trimestre(s) ? 1^{er} 2^{ème} 3^{ème}
- Tête, à quel(s) trimestre(s) ? 1^{er} 2^{ème} 3^{ème}
- Thorax, à quel(s) trimestre(s) ? 1^{er} 2^{ème} 3^{ème}
- Ventre (abdomen), à quel(s) trimestre(s) ? 1^{er} 2^{ème} 3^{ème}
- Bassin ou hanches, à quel(s) trimestre(s) ? 1^{er} 2^{ème} 3^{ème}
- Membre (poignet, main, cheville, jambe, bras, épaule), à quel(s) trimestre(s) ?
1^{er} 2^{ème} 3^{ème}
- Reins, vessie, à quel(s) trimestre(s) ? 1^{er} 2^{ème} 3^{ème}

La mère a-t-elle eu une IRM pendant la grossesse (hors pelvimétrie) ?

- Non
- Oui

Si oui, veuillez compléter la partie grisée ci-dessous, sinon passez à la suite.

Combien ? _____

Utilisation de produits de contraste ?

- Non
- Oui

Si oui, veuillez renseigner le TABLEAU DES TRAITEMENTS de la mère.

Quelle(s) partie(s) du corps cela concernait ? (plusieurs réponses possibles)



- Tout le corps, à quel(s) trimestre(s) ? 1^{er} 2^{ème} 3^{ème}
- Tête, à quel(s) trimestre(s) ? 1^{er} 2^{ème} 3^{ème}
- Thorax, à quel(s) trimestre(s) ? 1^{er} 2^{ème} 3^{ème}
- Ventre (abdomen), à quel(s) trimestre(s) ? 1^{er} 2^{ème} 3^{ème}
- Bassin ou hanches, à quel(s) trimestre(s) ? 1^{er} 2^{ème} 3^{ème}
- Membre (poignet, main, cheville, jambe, bras, épaule), à quel(s) trimestre(s) ?
1^{er} 2^{ème} 3^{ème}
- Reins, vessie, à quel(s) trimestre(s) ? 1^{er} 2^{ème} 3^{ème}

La mère a-t-elle eu une radiographie pendant la grossesse (hors pelvimétrie) ?

- Non
- Oui

Si oui, veuillez compléter la partie grisée ci-dessous, sinon passez à la suite.

Combien ? _____

Utilisation de produits de contraste ?

- Non
- Oui

Si oui, veuillez renseigner le TABLEAU DES TRAITEMENTS de la mère.

Quelle(s) partie(s) du corps cela concernait ? (plusieurs réponses possibles)

- Tout le corps, à quel(s) trimestre(s) ? 1^{er} 2^{ème} 3^{ème}
- Tête, à quel(s) trimestre(s) ? 1^{er} 2^{ème} 3^{ème}
- Thorax, à quel(s) trimestre(s) ? 1^{er} 2^{ème} 3^{ème}
- Ventre (abdomen), à quel(s) trimestre(s) ? 1^{er} 2^{ème} 3^{ème}
- Bassin ou hanches, à quel(s) trimestre(s) ? 1^{er} 2^{ème} 3^{ème}
- Membre (poignet, main, cheville, jambe, bras, épaule), à quel(s) trimestre(s) ?
1^{er} 2^{ème} 3^{ème}
- Reins, vessie, à quel(s) trimestre(s) ? 1^{er} 2^{ème} 3^{ème}

Y a-t-il eu un dépistage de la toxoplasmose pendant la grossesse ?

- Non, L'immunisation est-elle connue ?
 - Non
 - Oui
- Oui, A quelle date a été fait le dernier test :
_____ / _____ / _____

Si séroconversion ou situation douteuse, compléter la partie grisée ci-dessous

La mère a-t-elle été traitée ?

- Non
- Oui

Si oui, veuillez renseigner le TABLEAU DES TRAITEMENTS de la mère pendant la grossesse.

La mère est-elle vaccinée contre la rubéole ?

- Non
- Oui
- Ne sait pas

Si oui, précisez le vaccin :

- Rubéole
- ROR
- Ne sait pas

VIH pendant la grossesse ?

- Non, *la séropositivité était-elle connue avant la grossesse ?*
 - Non
 - Oui

Si la mère est séropositive, prend-elle ou a-t-elle déjà pris un traitement antirétroviral ?

- Non
- Oui

Si oui, veuillez renseigner le TABLEAU DES TRAITEMENTS de la mère pendant la grossesse.

Prenait-elle un ou des traitements (ne pas oublier l'automédication) ?

- Avant sa grossesse :

- Non
- Oui

(à partir de 2 mois avant la grossesse)

- Pendant sa grossesse :

- Non
- Oui

Si oui à l'une des deux propositions ci-dessus, veuillez renseigner le TABLEAU DES TRAITEMENTS de la mère pendant la grossesse.

La mère a-t-elle pris de l'acide folique (aussi dénommé vitamine B9) pour prévenir les anomalies

du système nerveux ?

- Avant sa grossesse :

- Non
- Oui

- Pendant sa grossesse :

- Non
- Oui

Si oui à l'une des deux propositions ci-dessus, veuillez renseigner le TABLEAU DES TRAITEMENTS de la mère pendant la grossesse.

Prenait-elle d'autres compléments alimentaires pendant la grossesse ?

- Non
- Oui



Si oui, veuillez renseigner le TABLEAU DES TRAITEMENTS de la mère pendant la grossesse.

La mère a-t-elle fait de l'aromathérapie pendant la grossesse ?

- Non

- Oui

Si oui, veuillez renseigner le TABLEAU DES TRAITEMENTS de la mère pendant la grossesse.

La mère a-t-elle fait de la phytothérapie pendant la grossesse ?

- Non

- Oui

Si oui, veuillez renseigner le TABLEAU DES TRAITEMENTS de la mère pendant la grossesse.

La mère a-t-elle fait un diabète gestationnel ?

- Non

- Oui, précisez le terme : _____ SA

A-t-elle reçu un traitement ?

- Non

- Oui

Si oui à la dernière question, veuillez renseigner le TABLEAU DES TRAITEMENTS de la mère pendant la grossesse.

Y-a-t-il eu menace d'accouchement prématuré ? (contractions utérines répétées et douloureuses et/ou modifications cervicales)

- Non

- Oui, précisez :

- Avec traitement ambulatoire uniquement (Médicaments et/ou repos)

- Ayant nécessité une hospitalisation

Terme : _____ SA

Si traitement, veuillez renseigner le TABLEAU DES TRAITEMENTS de la mère pendant la grossesse.

Y a-t-il eu hypertension artérielle apparue pendant la grossesse (systolique \geq 140 mmHg ou diastolique \geq 90 mmHg)

- Non

- Oui, précisez :

- Sans protéinurie

- Prééclampsie (protéine > 0.3 g/L ou par 24H)

- Hellp syndrom

Terme au diagnostic : _____ SA

Y a-t-il eu un traitement ?

- Non

- Oui

Si oui, veuillez renseigner le TABLEAU DES TRAITEMENTS de la mère pendant la grossesse.

Y a-t-il eu administration anténatale de corticoïdes pour maturation fœtale

- Non

- Oui, combien de cure : ____ , ____ (ex : 1 cure $\frac{1}{2}$ = 1,5)

Si oui, veuillez renseigner le TABLEAU DES TRAITEMENTS de la mère pendant la grossesse.

Catégorie	Nom du médicament (ex : <u>Efferalgan®</u>)	Dosage	Voie	Nombre de prise	Date de début	Date de fin	Indication
<input type="checkbox"/> ₁ Aromathérapie <input type="checkbox"/> ₂ Complément <input type="checkbox"/> ₃ Phytothérapie <input type="checkbox"/> ₄ Traitement			-- par <input type="checkbox"/> ₁ Jour <input type="checkbox"/> ₂ Semaine <input type="checkbox"/> ₃ Mois	-- / -- / --	-- / -- / -- <input type="checkbox"/> En cours <input type="checkbox"/> Automédication
<input type="checkbox"/> ₁ Aromathérapie <input type="checkbox"/> ₂ Complément <input type="checkbox"/> ₃ Phytothérapie <input type="checkbox"/> ₄ Traitement			-- par <input type="checkbox"/> ₁ Jour <input type="checkbox"/> ₂ Semaine <input type="checkbox"/> ₃ Mois	-- / -- / --	-- / -- / -- <input type="checkbox"/> En cours <input type="checkbox"/> Automédication
<input type="checkbox"/> ₁ Aromathérapie <input type="checkbox"/> ₂ Complément <input type="checkbox"/> ₃ Phytothérapie <input type="checkbox"/> ₄ Traitement			-- par <input type="checkbox"/> ₁ Jour <input type="checkbox"/> ₂ Semaine <input type="checkbox"/> ₃ Mois	-- / -- / --	-- / -- / -- <input type="checkbox"/> En cours <input type="checkbox"/> Automédication
<input type="checkbox"/> ₁ Aromathérapie <input type="checkbox"/> ₂ Complément <input type="checkbox"/> ₃ Phytothérapie <input type="checkbox"/> ₄ Traitement			-- par <input type="checkbox"/> ₁ Jour <input type="checkbox"/> ₂ Semaine <input type="checkbox"/> ₃ Mois	-- / -- / --	-- / -- / -- <input type="checkbox"/> En cours <input type="checkbox"/> Automédication
<input type="checkbox"/> ₁ Aromathérapie <input type="checkbox"/> ₂ Complément <input type="checkbox"/> ₃ Phytothérapie <input type="checkbox"/> ₄ Traitement			-- par <input type="checkbox"/> ₁ Jour <input type="checkbox"/> ₂ Semaine <input type="checkbox"/> ₃ Mois	-- / -- / --	-- / -- / -- <input type="checkbox"/> En cours <input type="checkbox"/> Automédication
<input type="checkbox"/> ₁ Aromathérapie <input type="checkbox"/> ₂ Complément <input type="checkbox"/> ₃ Phytothérapie <input type="checkbox"/> ₄ Traitement			-- par <input type="checkbox"/> ₁ Jour <input type="checkbox"/> ₂ Semaine <input type="checkbox"/> ₃ Mois	-- / -- / --	-- / -- / -- <input type="checkbox"/> En cours <input type="checkbox"/> Automédication
<input type="checkbox"/> ₁ Aromathérapie <input type="checkbox"/> ₂ Complément <input type="checkbox"/> ₃ Phytothérapie <input type="checkbox"/> ₄ Traitement			-- par <input type="checkbox"/> ₁ Jour <input type="checkbox"/> ₂ Semaine <input type="checkbox"/> ₃ Mois	-- / -- / --	-- / -- / -- <input type="checkbox"/> En cours <input type="checkbox"/> Automédication

Tableau 8 : Traitements de la mère (de la grossesse à la sortie de la maternité)



- Accouchement

Date de l'accouchement : _____ / _____ / _____

Age gestationnel à l'accouchement : _____ semaines ____ jours

Sexe :

- Masculin
- Féminin
- Indéterminé

Poids à la naissance : _____ g

Taille à la naissance : _____ cm

Périmètre crânien à la naissance : _____ cm

Quel était le mode d'accouchement ?

- Voie basse
 - En tête
 - En siège : spontané
 - En siège : manœuvres
- Voie basse instrumentale (*plusieurs choix possibles*)
 - Forceps
 - Ventouse
 - Spatule
- Césarienne programmée
 - Faite avant le travail
 - Faite pendant le travail
- Césarienne en urgence
 - Faite avant le travail
 - Faite pendant le travail

Apgar

A 1 minute : _____

A 5 minutes : _____

A 10 minutes : _____

Y a-t-il eu réanimation en salle de naissance ?

- Non
- Oui

- Malformations, anomalies

L'enfant a-t-il une ou plusieurs malformations ?

- Non



- Oui

Précisez laquelle ou lesquelles :

Malformation(s) Diagnostic fait in utéro

.....

.....

- Non à quelle date ? __ / __ / ____

- Oui à quel terme ? _____ SA

.....

.....

- Non à quelle date ? __ / __ / ____

- Oui à quel terme ? _____ SA

.....

.....

L'enfant a-t-il une ou plusieurs anomalies géniques ?

- Non

- Oui

Précisez laquelle ou lesquelles :

Anomalie(s) génique(s) Diagnostic fait in utéro S'agit-il d'un cas...

.....

.....

- Non à quelle date ? __ / __ / ____

- Oui à quel terme ? _____ SA

- Sporadique

- Familial d'origine paternelle

- Familial d'origine maternelle

- Indéterminé

.....

.....

- Non à quelle date ? __ / __ / ____

- Oui à quel terme ? _____ SA

- Sporadique

- Familial d'origine paternelle

- Familial d'origine maternelle

- Indéterminé

.....

.....

Y a-t-il eu suspicion d'anomalie chromosomique ?

- Non

- Oui, un caryotype a-t-il été réalisé ?

- Non

- Oui, précisez le résultat :



- En attente
- Normal
- Anormal

Si l'enfant a une anomalie chromosomique confirmée, veuillez compléter la partie grisée ci-dessous.

Le diagnostic a-t-il été fait in utero ?

- Non, *date du diagnostic* : _____ / _____ / _____
- Oui, à quel terme d'aménorrhée ? _____ SA

Quel est le type d'anomalie détectée (plusieurs réponses possibles) ?

- Anomalie de nombre :
 - Monosomie X
 - Trisomie 21
 - Trisomie 18
 - Trisomie 13
 - Autre, *précisez* :
- Anomalie de structure :
 - Translocation, *précisez* :
 - Délétion, *précisez* :
 - Duplication, *précisez* :
 - Inversion, *précisez* :
 - Autre, *précisez* :

S'agit-il d'un cas ?

- Sporadique
- Familial d'origine paternelle
- Familial d'origine maternelle
- Indéterminé

- Transfert

Quelle est le motif initial du transfert ?

- Pré maturité
- Retard de croissance intra-utérine
- Détresse respiratoire
- Malformation
- Autre, *précisez* :

Deuxième partie : Questions issues du « face à face »

Date de naissance : _____ / _____ / _____ (enfant)

Code Néhavi de l'enfant : ____ - _____ - ____

Code Néhavi de la mère à reporter : M _____



Code Néhavi du 2ème né : ____ - _____ - ____

Code Néhavi du 3ème né : ____ - _____ - ____

Code Néhavi du 4ème né : ____ - _____ - ____

Quelle est votre date de naissance ? [____ | ____ | / / ____ | ____ | / / ____ | ____ | ____ | ____] (mère)

Quelle est votre nationalité

- Apatride
- Française de naissance (y compris par réintégration)
- Française par acquisition (naturalisation, mariage, déclaration, option à la majorité)
- Etrangère, *précisez* :

Actuellement vivez-vous en couple ?

- Non
- Oui

Quelle est votre situation vis-à-vis de l'emploi ?

- Occupe un emploi
- Femme au foyer
- Elève, étudiante ou en formation
- Au Chômage
- En congé parental
- A la retraite
- Rentière
- Autre situation, *précisez* :

Dans quelle catégorie classez-vous votre profession ?

- Agricultrice, exploitante
- Artisan, commerçante ou chef d'entreprise
- Cadre ou profession intellectuelle supérieure
- Salariée d'un particulier
- Salariée de la fonction publique, *précisez* :
 - Catégorie A
 - Catégorie B
 - Catégorie C
- Indépendante, profession libérale
- Salariée du secteur privé
- Ouvrière, *précisez* :
 - Ouvrière qualifiée
 - Ouvrière non qualifiée
- Ne peut classer la profession

Est-ce qu'au moins un des deux parents a consommé de la drogue pendant la grossesse ?

- Non



- Oui, précisez :
 - Ne souhaite pas répondre
 - Le père uniquement
 - La mère uniquement
 - Les deux parents

Si oui, veuillez compléter le tableau ci-dessous.

Type de drogue Forme Voie Type de consommation
MERE

- Juste pour essayer
- Occasionnelle
- Régulière
- Abondante

Avez-vous arrêté avant votre grossesse ? (tabac)

- Non

En moyenne quelle quantité de cigarettes fumiez-vous ?

- _____ Nombre
- cigarette(s)/jour
 - paquet(s) 20 cigarettes/semaine
 - paquet(s) 25 cigarettes/mois

Vous considérez-vous comme une fumeuse occasionnelle (vous fumez en soirée de temps en temps...) ou une fumeuse régulière ?

- Fumeuse occasionnelle
- Fumeuse régulière

Avez-vous arrêté pendant votre grossesse ?

- Non
- Oui

Si oui, en moyenne quelle quantité de cigarettes fumiez-vous ?

- _____ Nombre
- cigarette(s)/jour
 - paquet(s) 20 cigarettes/semaine
 - paquet(s) 25 cigarettes/mois

A quel terme avez-vous arrêté ? _____ semaines d'aménorrhées

La mère a-t-elle consommé de l'alcool au cours des 12 derniers mois ?

- Non jamais
- Oui avant et a arrêté pour la grossesse
- Oui avant et a arrêté en cours de grossesse, précisez à quel trimestre : ____
- Jamais avant mais a commencé pendant la grossesse, précisez à quel trimestre : ____
- Oui avant et a continué pendant la grossesse



A quelle fréquence vous est-il arrivé de consommer des boissons contenant de l'alcool ?

- Jamais
- 1 fois par mois ou moins
- 2 à 4 fois par mois
- 2 à 3 fois par semaine
- 4 fois ou plus par semaine

Combien de verres standards buviez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buviez de l'alcool ?

- 1 ou 2
- 3 ou 4
- 5 ou 6
- 7 à 9
- 10 ou plus



Annexe 2. Tableau distribuant les sous-classes ATC des médicaments consommés

Code ATC	Dénomination	Dans l'AMM		Hors AMM sûre		Hors AMM risqué		Hors AMM contre-indiqué	
		Nombre de médicaments consommés	Pourcentage de médicaments dans l'AMM consommés (%)	Nombre de médicaments consommés	Pourcentage de médicaments Hors AMM sûre consommés (%)	Nombre de médicaments consommés	Pourcentage de médicaments Hors AMM risqué consommés (%)	Nombre de médicaments consommés	Pourcentage de médicaments Hors AMM contre-indiqué consommés (%)
N02	analgésiques	0	0	610	46,04	84	10,63	0	0
N02AA	alcaloïdes naturels de l'opium			10					
N02AF	dérivés du morphinane					29			
N02AX	autres opioïdes					1			
N02BA	acide salicylique et dérivés			14					
N02BE	anilides			586		3			
N02BG	autres analgésiques et antipyrétiques					50			
N02CC	agonistes sélectifs des récepteurs 5HT1					1			
B03	préparations antianémiques	514	43,93	0	0	14	1,77	0	0



B03AA	fer bivalent, préparations orales	137							
B03AB	fer trivalent, préparations orales	5							
B03AC	fer, préparations parentérales					14			
B03AD	fer en association avec l'acide folique	275							
B03BB	acide folique et dérivés	97							
A03	médicaments des désordres fonctionnels gastro-intestinaux	250	21,37	10	0,75	80	10,13	0	0
A03AA	anticholinergiques de synthèse : esters avec groupement amine tertiaire			3		66			
A03AX	autres médicaments contre les désordres fonctionnels gastro-intestinaux	250		3					
A03FA	stimulants de la motricité intestinale			4		14			
M01	antiinflammatoires et antirhumatismaux	0	0	1	0,08	1	0,13	231	93,15
M01AE	dérivés de l'acide propionique			1		1		230	



M01AH	coxibs							1	
A11	vitamines	189	16,15	3	0,23	0	0	0	0
A11AA	polyvitamines avec éléments minéraux	104							
A11CC	vitamine D et analogues	85		2					
A11HA	autres préparations vitaminiques non associées			1					
C05	vasculoprotecteurs	0	0	33	2,49	156	19,74	0	0
C05AD	anesthésiques locaux					2			
C05AX	autres agents contre les hémorroïdes et les fissures anales pour usage local					147			
C05BA	héparines ou héparinoïdes à usage topique					1			
C05CA	bioflavonoïdes			33		2			
C05CX	autres médicaments agissant sur les capillaires					4			
A02	médicaments des troubles de l'acidité	0	0	138	10,42	31	3,92	10	4,03
A02AB	antiacides à base d'aluminium					1			



A02AD	associations et complexes à base d'aluminium, de calcium et de magnésium			5					
A02AH	antiacides avec bicarbonate de sodium			72					
A02AX	antiacides : autres associations			2					
A02BA	antagonistes des récepteurs H2			1					
A02BB	prostaglandines							10	
A02BC	inhibiteurs de la pompe à protons			58		30			
J01	antiinfectieux généraux à usage systémique	0	0	112	8,45	46	5,82	1	0,4
J01CA	penicillines à large spectre			66					
J01CR	associations de penicillines, inhibiteurs de betalactamases inclus					32			
J01DB	céphalosporines de première génération			3					
J01DD	céphalosporines de troisième génération			11		3			



J01FA	macrolides			21		3			
J01FF	lincosamides					1			
J01GB	autres aminosides					3			
J01MA	fluoroquinolones					1		1	
J01XD	dérivés imidazolés			7					
J01XE	dérivés du nitrofurane			4					
J01XX	autres antibactériens					3			
C08	inhibiteurs calciques	15	1,28	0	0	88	11,14	0	0
C08CA	dérivés de la duhydroypyridine	15				88			
B01	antithrombotiques	0	0	4	0,3	91	11,52	0	0
B01AA	antivitamines K					3			
B01AB	groupe de l'héparine			3		88			
B01AC	inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue			1					
N05	psycholeptiques	0	0	76	5,74	11	1,39	0	0
N05AD	dérivés de la butyrophénone					1			
N05BA	dérivés de la benzodiazépine			10					
N05BB	dérivés du diphénylmethane			66					



N05CM	autres hypnotiques et sédatifs					10			
V07	tous autres produits non thérapeutiques	72	6,15	0	0	0	0	0	0
V07AT	cosmétiques	72							
A12	suppléments minéraux	1	0,09	61	4,6	0	0	0	0
A12AA	calcium	1		1					
A12BA	dérivés potassiques			3					
A12CB	zinc			2					
A12CC	magnésium			55					
A06	médicaments de la constipation	0	0	18	1,36	34	4,3	0	0
A06AA	laxatifs lubrifiants					20			
A06AD	laxatifs osmotiques			15		2			
A06AG	lavements			3					
A06AX	autres médicaments de la constipation					12			
J06	immunsérums et immunoglobulines	52	4,44	0	0	0	0	0	0
J06BB	immunoglobulines spécifiques	52							
G01	antiinfectieux et antiseptiques à usage gynécologique	0	0	43	3,25	5	0,63	0	0

G01AA	antibiotiques					2			
G01AF	dérivés de l'imidazole			43		3			
M09	autres médicaments des désordres musculo-squelettiques	0	0	0	0	48	6,08	0	0
M09AB	enzymes					48			
G02	autres médicaments gynécologiques	43	3,68	0	0	0	0	3	1,21
G02AD	prostaglandines	40						3	
G02CX	autres médicaments gynécologiques	3							
D01	antifongiques à usage topique	0	0	23	1,74	7	0,89	0	0
D01AC	dérivés imidazolés et triazolés			23		2			
D01AE	autres fongiques à usage topique					5			
A10	médicaments du diabète	0	0	28	2,11	1	0,13	0	0
A10AB	insulines et analogues d'action rapide par voie injectable			13					



A10AC	insulines et analogues d'action intermédiaire par voie injectable			4					
A10AE	insulines et analogues d'action lente par voie injectable			11					
A10BA	biguanides					1			
Autres		34	2,91	165	12,45	93	11,77	3	1,21
Total		1170	100	1325	100	790	100	248	100



Serment de Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.



Prescription médicamenteuse hors AMM pendant la grossesse chez les femmes incluses dans la cohorte Néhavi

Sur un total de 397 femmes, donnant naissance à 400 enfants, $8,8 \pm 5,3$ médicaments par femme étaient consommés durant la grossesse. Les médicaments les plus administrés étaient ceux des classes ATC suivantes : voies digestives et métabolisme (25,2%), système nerveux (22,6%) et sang et organes hématopoïétiques (18,1%). Il a été observé que 66,9% des médicaments étaient utilisés hors AMM : 37,5% sont classés hors AMM sûr, 22,4% hors AMM risqué et enfin 7,0% hors AMM contre-indiqué (dont 93,1% étaient des antiinflammatoires). Au terme de cette étude, 1,25% de nouveau-nés présentent une malformation non en lien avec les médicaments consommés pendant la grossesse.

L'utilisation de médicaments au cours de la grossesse est presque inévitable, qu'elle soit dans l'AMM ou en dehors. Les RCP ne sont pas toujours en adéquation avec les données scientifiques de référence. Toute utilisation de médicaments lors de la grossesse devrait, enfin, être déclarée auprès des centres de pharmacovigilance. Que l'issue de la grossesse soit impactée ou non par une prise médicamenteuse, le recueil de ces informations contribue à une meilleure connaissance des médicaments utilisés chez la femme enceinte. Ce processus permet de compléter les données scientifiques disponibles et de faire évoluer les RCP.

Mots-clés : grossesse, médicaments, AMM, hors AMM, RCP, Néhavi

Off-label drug prescription during pregnancy among women included in the Nehavi cohort

Out of a total of 397 women giving birth to 400 children, 8.8 ± 5.3 drugs per woman were consumed during pregnancy. The most frequently administered drugs were those of the ATC classes : alimentary tract and metabolism (25.2%), nervous system (22.6%), and blood and blood forming organs (18.1%). It shows that 66.9% of the medicines were used off-label : 37.5% were classified as off-label safe, 22.4% as off-label risky and 7.0% as off-label contra-indicated (93.1% Were antiinflammatory). At the end of this study, 1.25% of newborns were presenting a malformation not related to the drugs consumed during the pregnancy.

The use of medication during pregnancy is almost inevitable, whether they are used in the market authorization or not. SPCs are not always related to the scientific reference data. Any use of medication during pregnancy should finally be reported to the pharmacovigilance centers. Whether or not the term of pregnancy is impacted by a medication, the compilation of these informations enables to have a better knowledge of the medicines used with pregnant women. This process completes the actual scientific evidences and contributes to the evolution of SPCs.

Keywords : pregnancy, drugs, on label, off-label, SPC, Nehavi

